

**SYNTHESE MAMMATUMORHEMMENDER
N,N'-DIALKYL-1,2-DIARYL-ÄTHYLENDIAMINE**

Ashok Kumar Taneja

1976

SYNTHESE MAMMATUMORHEMMENDER
N,N'-DIALKYL-1,2-DIARYL-ÄTHYLENDIAMINE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ashok Kumar Taneja

aus Wazirabad, Dist. Sialkot, Punjab

Indien

München 1975



1. Berichterstatter : Prof.Dr.H.Schönenberger
2. Berichterstatter : Prof.Dr.Th.Severin

Tag der mündlichen Prüfung : 11.2.1976.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München auf Anregung von
Herrn Professor Dr. Helmut Schönenberger
angefertigt.

Für die stets großzügige Unterstützung und Förderung dieser Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger meinen herzlichen Dank aus.

Ferner bin ich Herrn Prof. Dr. H.-D. Stachel und Herrn Prof. Dr. F. Eiden, Vorstände des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München zu großem Dank für das mir entgegengebrachte persönliche Interesse und Wohlwollen verpflichtet.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Manfred Kiese, Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Universität München, Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Lange,^{*)} Pharmakologisches Institut der Universität München und Abteilung für Toxikologie der GSF, Neuherberg bei München und Herrn Prof. Dr. med. Helmut Greim, Leiter der Abteilung für Toxikologie der GSF, Neuherberg bei München für die freundliche Aufnahme in den Instituten und die Förderung meiner pharmakologischen Untersuchungen.

Ferner danke ich der GSF für die Gewährung eines Stipendiums und für die Förderung meiner Untersuchungen. Ebenso gilt mein Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, Bonn für die anfängliche Unterstützung meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. R. Hiltmann, pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Frau I. Stekker, Frau Veena Duncker, Herrn O. Seligmann und Herrn Dr. H. Lerche für die Anfertigung von Elementaranalysen und Spektren.

^{*)} am 25.9.1973 verstorben



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0024

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
1. Primäre 1,2-Diphenyläthylendiamine	5
1.1. Hydrolytische Spaltung von Amarin- und Iso- amarin-Derivaten	5
1.2. Diaza-Cope-Umlagerung von N,N'-Diarylidene-1,2- diphenyl-äthylendiaminen	7
1.3. Reduktion von Benzildioxim-Derivaten	10
1.4. Aminolyse von 2,3-Diphenyl-aziridin	11
1.5. Curtius-Umlagerung von 1,2-Aryl-substituiertem β -Alanin	11
2. Sekundäre und tertiäre 1,2-Diphenyl-äthylen- diamine	12
2.1. Alkylierung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen	12
2.1.1. Umsetzung von N,N'-Dibenzal-1,2-diphenyl- äthylendiaminen mit Alkylhalogeniden	12
2.2. Reduktive Aminoalkylierung von 1,2-Diphenyl- äthylendiaminen	13
2.2.1. Reduktion von Schiffischen Basen mit Metallen oder Metallhydriden	13
2.2.2. Reduktion mit Ameisensäure in Gegenwart von Aldehyden	13
2.3. Anlagerung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen an die C=C-Doppelbindung	14
2.3.1. Reaktion mit α,β -ungesättigten Nitrilen	14
2.4. 1,2-Diphenyl-äthylendiamine durch Dimerisierung von Imylradikalen	14
2.4.1. Oxidative Bildung von Imylradikalen	15
2.4.1.1. Überführung von N,N-Dialkyl-benzylaminen mit Dialkylperoxid in Imylradikale	15
2.4.2. Reduktive Bildung von Imylradikalen	15
2.4.2.1. Kathodische Reduktion	15
2.4.2.2. Reduktion mit Metallen (Li,Na,K,Ba,Mg,Zn)	19
2.4.2.3. Reduktion mit Mg/MgJ ₂ -Gemisch	25
2.4.2.4. Reduktion mit Grignard-Reagenzien	26
2.4.2.5. Reduktion mit aktiviertem Aluminium	28
2.4.2.6. Reduktion mit Ketylradikalen	34

	Seite
2.4.2.6.1. Ketylradikale durch Photolyse	34
2.4.2.6.2. Ketylradikale durch thermisch bedingte Dissoziation von Benzpinakon	37
2.4.2.6.3. Ketylradikale durch thermische Zersetzung von Di-t-butylperoxid in Isopropanol	37
2.4.3. Bildung von Imylradikalen aus Übergangsmetall- komplexen	38
2.4.4. Bildung von Imylradikalen aus Benzylamin- derivaten durch Einwirkung von γ -Strahlen	39
3. Beurteilung der Verfahren auf ihre Brauch- barkeit zur rationellen Herstellung größerer Substanzmengen	39
B. Theoretischer Teil	41
1. Herstellung der N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl- äthylendiamine (ÄDA)	41
1.1. Synthese-Verfahren A und B	41
1.2. Konfigurative Zuordnung	44
1.2.1. Verteilungsverhalten	44
1.2.2. Dünnschichtchromatographie, hRf-Werte	45
1.2.3. Schmelzpunkte	45
1.2.4. Kinetische Verfahren	45
1.2.5. ¹ H-NMR-Spektroskopie	46
1.2.6. Ergebnisse	47
1.3. Produktzusammensetzung, Nebenprodukte	49
1.3.1. Strukturaufklärung der Nebenprodukte	51
1.3.1.1. 1-Alkyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridine	51
1.3.1.2. 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol	59
1.3.1.3. 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-stilben und 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-benzil	65
1.4. Trennung von meso- und racem-N,N'-Dialkyl- 1,2-diaryl-äthylendiaminen durch multiplikative Ionenpaarverteilung und Kristallisation	70
1.4.1. Mechanistische Betrachtungen zur Verteilung und Kristallisation von Ionenpaaren	73
1.4.2. Ergebnisse der multiplikativen Ionenpaar- verteilung	82

	Seite
1.4.2.1.	N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4- bzw. 2,6- bzw. 3,4-dichlorphenyl)-äthylendiamine (Gruppe A) 82
1.4.2.2.	N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine mit CN-, C ₂ H ₅ O-, C ₃ H ₇ O-, (C ₂ H ₅) ₂ N- Resten in den Benzolringen (Gruppe B) 99
1.4.2.3.	N,N'-Dibutyl-1,2-diaryl-äthylendiamine (Gruppe C) 100
1.4.3.	Ergebnisse der Kristallisationsversuche 100
1.5.	Massenspektroskopie der racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine (ÄDA) und N-Alkyl-arylmethyl-amine (AMA) 105
1.5.1.	ÄDA und AMA mit Halogen-substituierten Arylresten (<u>1-9abc</u>) 108
1.5.2.	ÄDA und AMA mit Äthergruppierungen in den Arylresten (<u>12-16abc</u>) 113
1.5.3.	ÄDA und AMA mit Dialkylaminogruppierungen in den Arylresten (<u>17bc</u> und <u>18abc</u>) 113
1.5.4.	ÄDA und AMA mit verschiedenen Arylresten (<u>10-</u> , <u>11-</u> , <u>19-</u> , <u>20-</u> , <u>22abc</u> und <u>21c</u>) 118
2.	Prüfung der N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylen-diamine am DMBA-induzierten hormonabhängigen Mammatumor der SD-Ratte 122
C.	Experimenteller Teil 125
1.	Herstellung der Alkoxybenzaldehyde 125
2.	Herstellung der Schiffischen Basen 125
3.	Reduktion der Schiffischen Basen (Arylcarb-aldehyd-N-alkylimine) 128
3.1.	Verfahren A (Reduktion mit aktiviertem Aluminium) 128
3.2.	Verfahren B (Reduktion mit Benzpinakon) 129
4.	Trennung der Reaktionsprodukte 129
5.	Versuchsergebnisse der Reduktion von Arylcarbalddehyd-N-alkyliminen 130
6.	Bestimmung der physikalischen Daten 152
6.1.	Verteilungskoeffizienten 152
6.2.	Multiplikative Verteilung der Reaktions-gemische 152

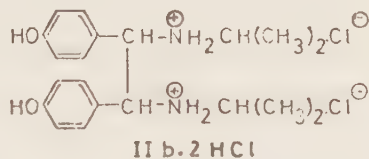
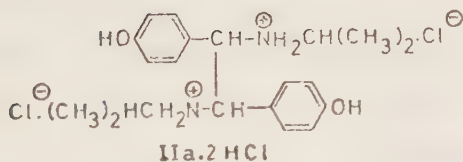
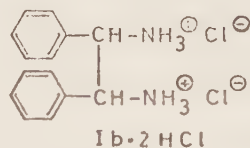
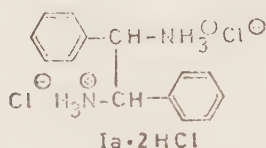
	Seite
6.3.	Schmelzpunkte
6.4.	IR-Spektren
6.5.	UV-Spektren
6.6.	Massenspektren
6.7.	¹ H-NMR-Spektren
6.8.	Elementaranalyse
6.9.	hRf-Werte
7.	Pharmakologische Prüfung der ÄDA
7.1.	Tumorinduktion
7.2.	Tumormessung
7.3.	Suspensions- bzw. Lösungsmittel
7.4.	Bereitung der Suspensionen
D.	Zusammenfassung
E.	Literaturverzeichnis
	Lebenslauf

A. EINLEITUNG

1,2-Diphenyl-äthylendiamine besitzen aufgrund unserer bisherigen Untersuchungen pharmakologisches Interesse:

- 1) als Verbindungen mit möglicher thymoleptischer Wirkung,
- 2) als Verbindungen mit einer spezifischen Wirkung am hormon-abhängigen Mammatumor.

zu 1): Die Annahme einer thymolyptischen Wirkung stützt sich auf die Feststellung adrenotroper Eigenschaften, die für racem (Ia)- und meso (Ib)-1,2-Diphenyläthylendiamin-dihydrochlorid an der Samenblase des Meerschweinchens und für Ia, Ib, racem (IIa)- und meso (IIb)-N,N'-Diisopropyl-1,2-di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid am Meerschweinchenpapillarmuskel nachgewiesen wurden (Tab. 1) (1).



Alle Verbindungen zeigen am Papillarmuskel im Dosisbereich 10^{-5} - 10^{-6} M eine Verstärkung der Adrenalinwirkung, wobei das Wirkungsausmaß von der Konfiguration abhängig ist. Die Meso-verbindungen Ib und IIb besitzen daneben auch noch eine Eigen-

wirkung. Bei höheren Konzentrationen werden negativ inotrope Effekte beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich ähnlich wie bei Desipramin bei den festgestellten Wirkungsqualitäten um indirekte, auf einen Eingriff in das NA-Speichersystem beruhende, adrenotrope Eigenschaften.

Tabelle 1

Wirkung von Äthylendiaminen am isolierten elektrisch gereizten (1/sek) Meerschweinchenpapillarmuskel (approximative minimale Grenzkonzentrationen für negativ und positiv inotrope Eigenwirkung sowie für die Verstärkung der Adrenalinwirkung)

Verb.	Negativ inotrope Eigenwirkung (M)	Verstärkung der Adrenalinwirkung (M)	Positiv inotrope Eigenwirkung (M)
Ia.2HCl	$5,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$	-
Ib.2HCl	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5}$
IIa.2HCl	$6,4 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-6}$	-
IIb.2HCl	$1,0 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-5}$

Neben adrenotropen Eigenschaften zeigen Ia, Ib, IIa und IIb (als 2HCl-Salze) lytische Wirkungsqualitäten, die auch bei Thymoleptica beobachtet werden (Tab. 2 und 3). Auf die Bedeutung des gleichzeitigen Auftretens adrenotroper und lytischer Wirkungsqualitäten als Voraussetzung für das Zustandekommen thymoleptischer Eigenschaften wird von F.Hoffmeister (2) hingewiesen.

Tabelle 2

Spasmolytische Wirkung von N,N'-Diisopropyl-1,2-di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid

Verb.	Experimenteller Spasmus		
	Doryl	Histamin-2HCl ED ₅₀ in g/ml	Bariumchlorid Badflüssigkeit
IIa.2HCl	1×10^{-5}	1×10^{-5}	2×10^{-5}
IIb.2HCl	4×10^{-5}	2×10^{-5}	4×10^{-5}
Papaverin	4×10^{-6}	4×10^{-6}	2×10^{-5}

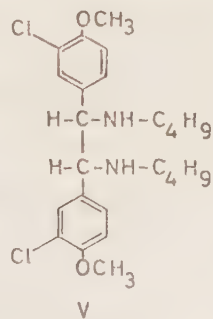
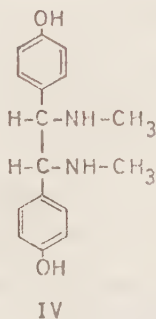
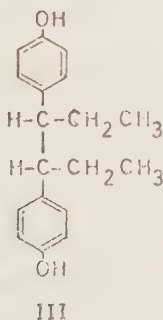
Tabelle 3

Oberflächenanästhesie (Kaninchencornea) und Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchenquaddel) nach Ia und Ib (als 2HCl-Salze)

Verb.	Anästhetische Wirkung bezogen auf Procain x HCl = 1	
	<u>Oberflächenanästhesie</u>	<u>Infiltrationsanästhesie</u>
Ia.2HCl	0,8	0,5
Ib.2HCl	0,0	0,5

Bei IIa.2HCl und IIb.2HCl konnte am BaCl₂-erregten Meerschweinchen-Ileum eine mit Papaverin vergleichbare Wirkung beobachtet werden (Tab.2). Die cholinolytische und histaminolytische Wirkung waren weniger stark ausgeprägt. Für Ia.2HCl und Ib.2HCl wurden 1/10-1/20 der Papaverinwirkung festgestellt, Ia.2HCl und Ib.2HCl besitzen daneben auch lokalanästhetische Eigenschaften (Tab.3).

zu 2): Ausgehend von N,N'-Dimethyl-1,2-di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin (IV)- aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Hexöstrol (III)(Austausch der C-Atome 2 und 5 der Hexankette durch NH) als isosteres Hexöstrol bezeichnet (3)- wurde in unserem Arbeitskreis in den vergangenen Jahren eine systematische Abwandlung dieses Verbindungstyps vorgenommen. Das Ziel dieser



Untersuchungen ist die Auffindung von Verbindungen, die sich

für die Therapie des menschlichen Mammacarcinoms eignen. Hexöstrol und Stilböstrol werden bei der Brustkrebs-Behandlung im Spätstadium eingesetzt. Der therapeutische Erfolg - zeitlich begrenzter Rückgang der Tumoren verbunden mit einer Verlängerung der Lebensdauer - wird mit zahlreichen Nebenwirkungen, die auf die östrogene Wirkung der beiden Verbindungen zurückzuführen sind, erkauft. Bei unseren Untersuchungen wurde angestrebt, die östrogenen Eigenschaften des Hexöstrols von der tumorhemmenden Wirkung abzutrennen. Das gelang erstmals bei der Verbindung racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (V), die bei fehlenden östrogenen Eigenschaften in der Lage war, den DMBA-induzierten hormonabhängigen Mammatumor der Ratte zu hemmen. In der Dissertationsschrift von Hoffmann (4) werden weitere tumorhemmende 1,2-Diphenyl-äthylen-diamine beschrieben und die möglichen Wirkungsmechanismen dieser Stoffklasse ausführlich diskutiert. Eine besondere Bedeutung wird der möglichen antiöstrogenen Wirkung der 1,2-Diphenyl-äthylendiamine für das Zustandekommen der mammatumorhemmenden Wirkung zugeschrieben. Antiöstrogene antagonisieren auf zellulärer Ebene, d.h. in der Tumorzelle, die Östradiol-verursachte Wachstumsstimulierung des Tumors durch Hemmung der Östradiol-Rezeptor-Wechselbeziehung. Sie wirken ferner mammatumorhemmend durch Senkung des Prolactinspiegels als Folge einer Blockierung der Wechselwirkung von Östradiol mit hypophysären und hypothalamischen Östradiolrezeptoren. Eine Senkung des Prolactinspiegels und damit eine tumorhemmende Wirkung ist auch aufgrund der adrenotropen Eigenschaften der 1,2-Diaryl-äthylendiamine denkbar, da für Dopa (5) und verschiedene Phenyläthylamin-derivate (6) solche Effekte beschrieben sind.

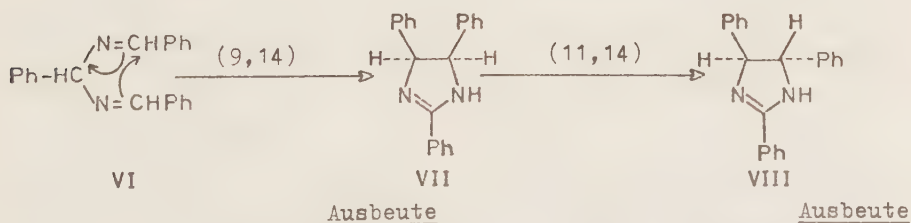
In dieser Arbeit wird über die Synthese von N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiaminen (ÄDA) mit Cl, CN, Alkoxy, Aryloxy,- Substituenten in den Benzolringen, sowie über die von ÄDA mit mehrcyclischen Ringsystemen und ihre Prüfung am DMBA-induzierten Mammatumor der Ratte berichtet.

Für 1,2-Diphenyl-äthylendiamine ist eine Reihe von Syntheseverfahren beschrieben, deren Brauchbarkeit für die Herstellung der ÄDA in den nachfolgenden Ausführungen bewertet werden soll.

1. Primäre 1,2-Diphenyl-äthylendiamine

1.1. Hydrolytische Spaltung von Amarin- und Isoamarin-Derivaten

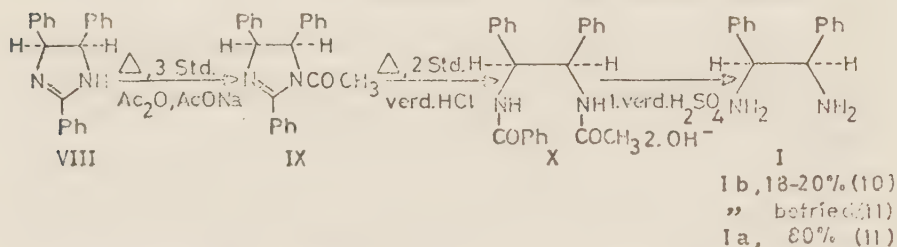
Die Synthese von meso- (7,8,9,10) und racem- (7,11) 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (Stilbendiamin) aus Amarin (VII) bzw. Isoamarin (VIII) ist seit langem bekannt. Die 2 isomeren Amarine unterscheiden sich in der Lage der Substituenten an den Kohlenstoffatomen 4 und 5 des Imidazolinrings (12); die Phenylreste sind in Amarin cis- und im Isoamarinring trans-ständig. Amarin und von diesem abgeleitete Verbindungen (z.B. Anisin) lassen sich durch Erhitzen der entsprechenden Hydrobenzamide (VI) herstellen (9,11,13,14). Durch Valenzisomerisierung erfolgt der Ringschluß in 4,5-Position.



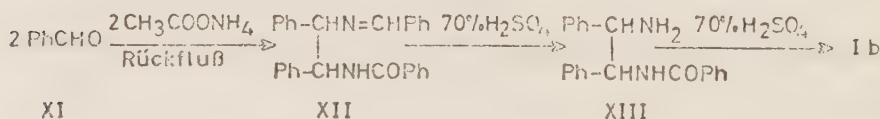
(9) 120-30°C, 5 Std. - (11) Na/abs. Alkohol, 160°C 90%

(14) t-BuOH/t-BuOK, 29°C 99,7% (14) t-BuOH/t-BuOK, 100°C 96%

Isoamarin wird durch Umlagerung aus Amarin gewonnen (7,11,12,13); bei der gebräuchlichsten Methode wird Amarin in einer NaOH-Diäthylenglykol-Lösung 1 Std. zum Sieden erhitzt (7). Zur Herstellung von meso- bzw. racem-1,2-Diphenyl-äthylendiamin aus Amarin bzw. Isoamarin werden letztere mit Essigsäureanhydrid am Stickstoff acetyliert und anschließend mit verd.HCl zu meso-, bzw. racem-N-Benzoyl-N'-acetyl-stilbendiamin hydrolysiert (X). Durch erneute Hydrolyse mit verd.H₂SO₄ entsteht meso- (7,8,9,10) bzw. racem- (7,11) 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (I).

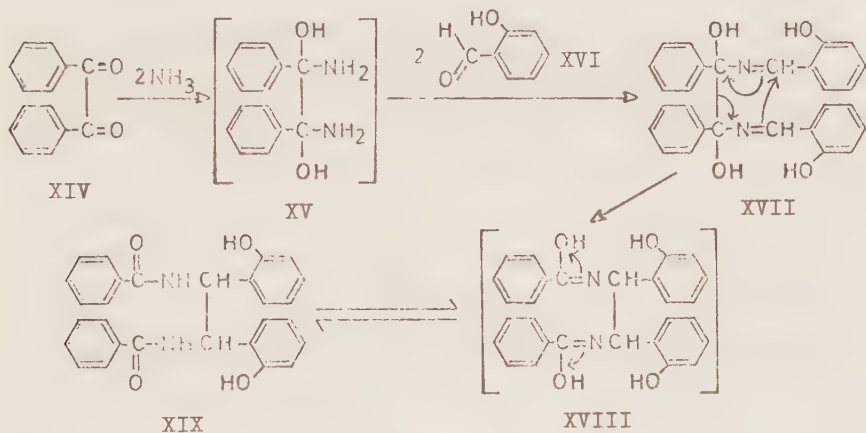


Bei der Umsetzung von Benzaldehyd (XI) mit Ammoniumacetat unter Rückflußerhitzen entsteht meso-N-Benzoyl-N'-benzyliden-stilbendiamin (XII) in einer Ausbeute von 60% d.Th. Durch Hydrolyse mit verd.H₂SO₄ erhält man reines meso-Stilbendiamin in Ausbeuten von 33% d.Th. (15,16). Der stereospezifische Verlauf der Synthese wird mit der intermediären Bildung von Amarin (VII) erklärt (15).



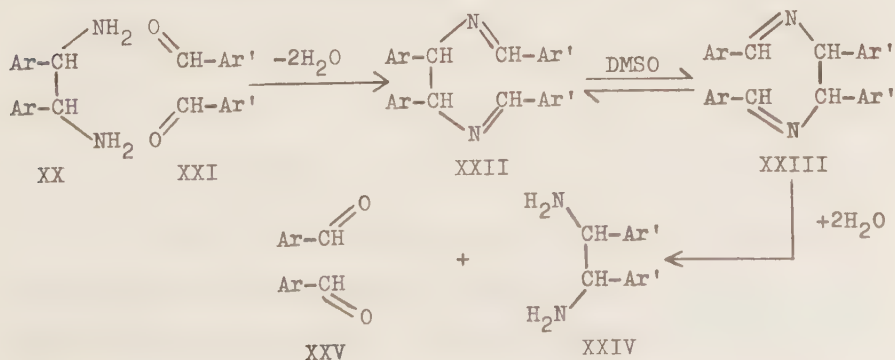
Ein interessantes Verfahren zur Herstellung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen ist die Umsetzung von Benzil (XIV) mit Salicylaldehyd (XVI) und Ammoniak, die zu N,N'-Dibenzoyl-1,2-di-(2'-hydroxyphenyl)-äthylendiamin (XIX) führt. Aus diesem läßt

sich durch Umacetylierung mit Acetanhydrid das O,O',N,N'-Tetraacetyl-1,2-di-(2'-hydroxyphenyl)-äthylendiamin gewinnen (17,18). Der Reaktionsmechanismus dieser Umsetzung ist bisher nicht beschrieben, es ist eine Valenzisomerisierung entsprechend nachfolgender Formulierung zu diskutieren.



1.2. Diaza-Cope-Umlagerung von N,N'-Diarylidene-1,2-diphenyl-äthylendiaminen

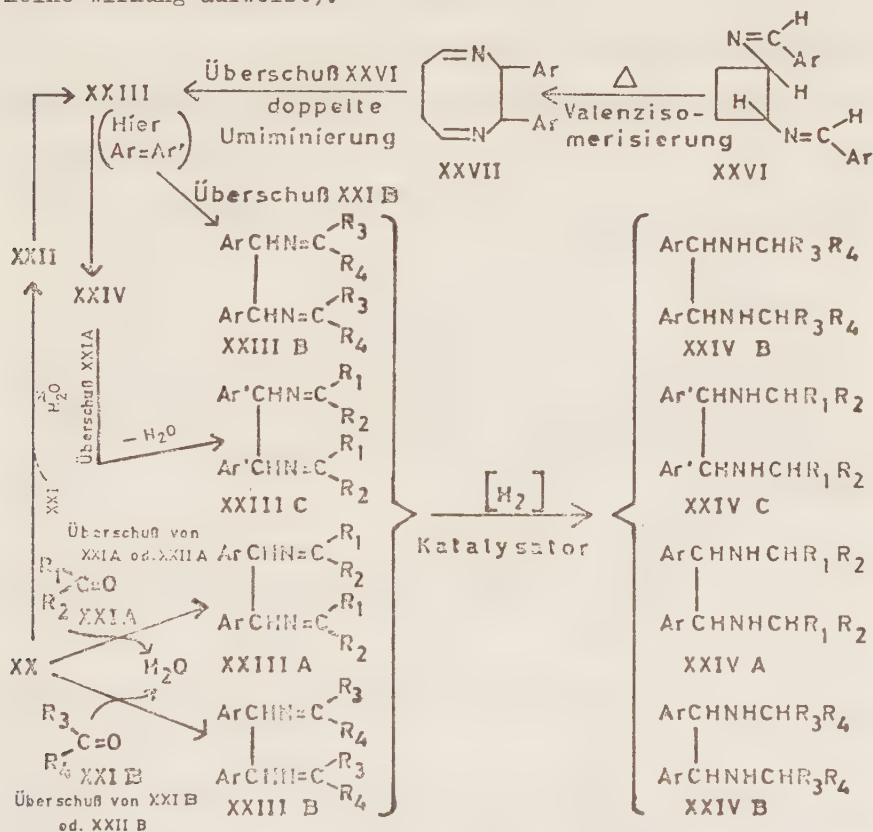
1,2-Diaryl-äthylendiamine können durch die Diaza-Cope-Umlagerung von N,N'-Diarylidene-1,2-diphenyl-äthylendiaminen (XXII) gemäß nachfolgender Gleichung hergestellt werden (17,19,20):



Die Reaktion findet nicht statt bei Verwendung von aliphatischen Aldehyden und von Äthylendiaminen, die in den Positionen 1 und 2 durch H oder Alkylreste substituiert sind (21). Unabhängig von der Konfiguration der Ausgangsverbindung XX (meso- bzw. racem) führt die Synthese zu einem Reaktionsprodukt, in dem die beiden Komponenten XXII und XXIII in einem meso/racem-Verhältnis 1:1 vorliegen, wenn man Temperaturen über 120°C verwendet (22, Ar, Ar'=Ph). Bei Temperaturen unter 120°C bildet sich aus (-) bzw. (+) N,N'-Dibenzyliden-1,2-diphenyl-äthylendiamin ausschließlich das Racemat (Gleichgewichtsgemisch aus XXII und XXIII) (22). Neben diesem Beispiel für eine stereospezifische Bildung von Racemat wird über eine analoge Umlagerung von meso-XXII in meso-XXIII berichtet (XXII: Ar = 2-OH-Ph, Ar' = Ph) (22). Von Interesse ist, daß die Umlagerung der N,N'-Diaryliden-1,2-di-(2'-hydroxyphenyl)-äthylendiamine (XXII) quantitativ zum Produkt XXIII verläuft (22).

Hier steht eine Verfahren zur Verfügung, das die quantitative Herstellung reiner meso-Verbindungen gestattet. Bei Verwendung höherer Temperaturen dürfte ein Diastereomeregemisch aus gleichen Teilen Meso- und Racemform entstehen, die durch Craigverteilung getrennt werden können (siehe B.1.4.). Bei der Umlagerung von racem-N,N'-Diaryliden-1,2-diphenyl-äthylendiamin (XXIIa) zu N,N'-Dibenzyliden-1,2-diaryl-äthylendiamin (XXIII) kann nach der Hydrolyse Verbindung XX durch Craigverteilung abgetrennt werden. Bei der racem-racem-Umlagerung wird eine Übergangsform mit Sessel-Struktur diskutiert und bei der meso-meso-Umlagerung eine solche mit Wannen-Struktur diskutiert. Das Verfahren erlaubt weiterhin bei Verwendung gleicher Ar,Ar'-Reste, die Umwandlung einer pharmakologisch inaktiven Verbindung in die

entsprechende aktive diastereomere Form (1) (meso-Stilbendiamin-
dihydrochlorid, Ib.2HCl zeigt am Papillarmuskel des Meerschwein-
chenherzens eine positiv inotrope Wirkung bei einer Konzentration
von $1,0 \times 10^{-5}$ M/l, während die entsprechende Racemform, Ia.2HCl,
keine Wirkung aufweist).



Die Diaza-Cope Umlagerung eröffnet einen Weg in die Klasse der ADA, die als mammatumorphemmend erkannt wurden. Das Hydrolyseprodukt XX kann mit Carbonylverbindungen unter azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers in guten Ausbeuten in die Schiffischen Basen übergeführt werden (23), die sich dann durch

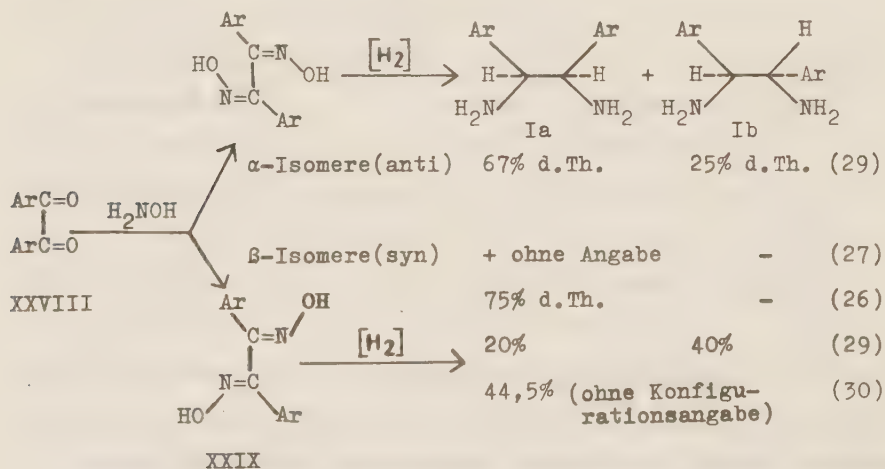
katalytische Hydrierung oder Reduktion mit LiAlH_4 in sekundäre 1,2-Diphenyl-äthylendiamine überführen lassen (24).

Die Herstellung der Schiffschen Basen kann aber auch durch direkte Umsetzung von XXIII mit einem Überschuß der Carbonylverbindung (23) oder durch Reaktion mit Schiffschen Basen von Äthylendiamin gewonnen werden (23).

Verbindungen von Typ XXIII können auch durch Valenzisomerisierung von N,N'-Diarylidene-1,2-diamino-cyclobutan, XXVI (25), hergestellt werden, wobei über eine doppelte Umiminierung N,N'-Diaryl-1,2-diaryl-äthylendiamin mit $\text{Ar} = \text{Ar}'$, XXIII, entsteht.

1.3. Reduktion von Benzildioxim-Derivaten

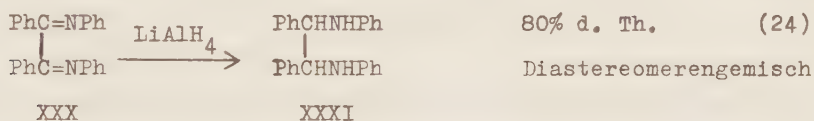
Primäre 1,2-Diphenyl-äthylendiamine lassen sich durch Reduktion der entsprechenden Dioxime, XXIX, mit LiAlH_4 (26), Na/Alkohol (26,27), Na/MeOH in flüssigem NH_3 (28,29) sowie durch katalytische Hydrierung (30) herstellen.



Versuche zur analogen Herstellung sekundärer 1,2-Diphenyl-äthylendiamine durch katalytische Hydrierung von Gemischen aus

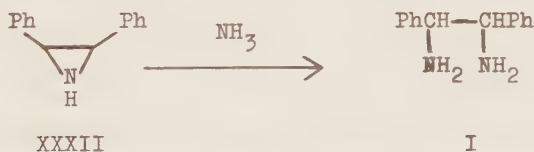
Benzil-Derivaten und Alkylaminen führten nur zu 1,2-Diphenyl-äthanolamin Derivaten (31,32).

Die Reduktion der zweifachen Schiff'schen Base, die am Beispiel von Benzildianil (XXX) mit LiAlH_4 durchgeführt wurde, führt zum sekundären 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (XXXI) (24). Primäre 1,2-Diphenyl-äthylendiamine werden auch bei Reduktion von Benzil-oximhydrazon-Derivaten und von 4,5-Diphenyl-imidazol-2 mit Na erhalten (33,34).



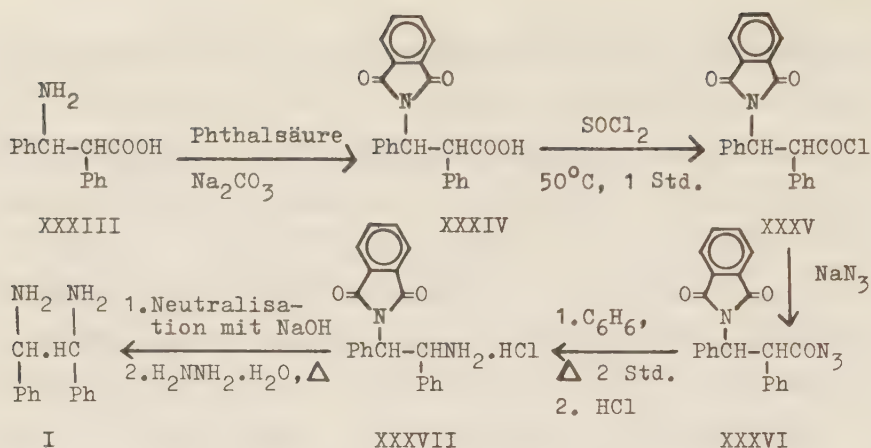
1.4. Aminolyse von 2,3-Diphenyl-aziridin

Ein Verfahren zur Herstellung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen, I, ist die Umsetzung von 2,3-Diphenyl-aziridinen (XXXII) mit Ammoniak (35).



1.5. Curtius-Umlagerung von 1,2-Diaryl-substituiertem β -Alanin, XXXIII (36)

1,2-Diphenyl-äthylendiamin (I) entsteht durch Überführung von N-Phthalyl-1,2-diphenyl- β -alanin (XXXIV) in das Azid (XXXVI), anschließende Curtius-Umlagerung (XXXVII) und Abspaltung der Phthalyl-Schutzgruppe. Bei Verwendung der erythro-Form der Ausgangsverbindung erhält man ausschließlich racem-1,2-Diphenyl-äthylendiamin (Ia) (Ausbeute 50% d. Th.), die threo-Form liefert in 53%ige Ausbeute reines meso-1,2-Diphenyl-äthylendiamin (Ib).

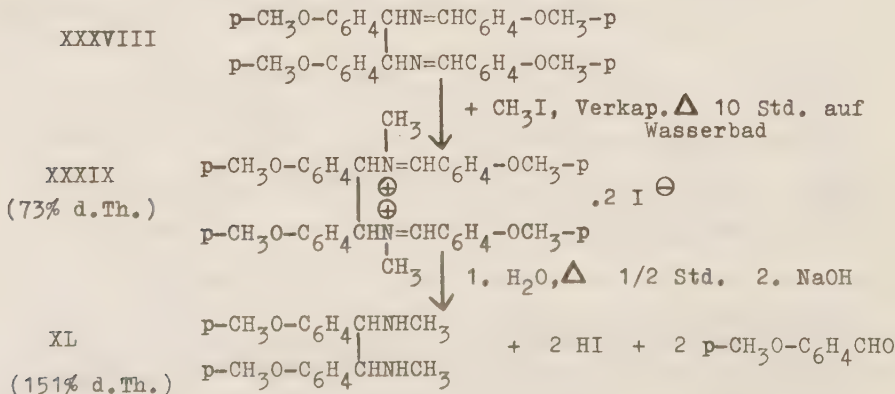


2. Sekundäre und tertiäre 1,2-Diphenyl-äthylendiamine

2.1. Alkylierung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen

2.1.1. Umsetzung von N,N'-Dibenzal-1,2-diphenyl-äthylendiaminen mit Alkylhalogeniden

Die Synthese sekundärer 1,2-Diphenyl-äthylendiamine durch Umsetzung von N,N'-Dibenzal-1,2-diphenyl-äthylendiaminen mit Alkylhalogeniden wurde am Beispiel der Synthese von meso-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XL) durchgeführt (37,38).

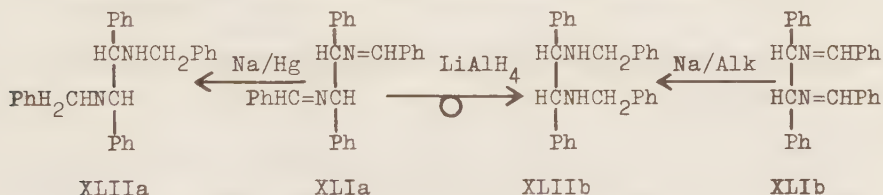


Bei diesem Verfahren besteht die Gefahr einer Diaza-Cope-Umlagerung, die sich aber verhindern läßt, wenn man an Stelle von Benzaldehyd für die Blockierung der NH_2 -Gruppe Ketone verwendet. In der Regel verläuft die Alkylierung von Aldiminen bei Verwendung höherer Alkylhalogenide jedoch mit schlechten Ausbeuten (39), so daß die Herstellung homologer ÄDA nach diesem Verfahren Schwierigkeiten bereiten dürfte.

2.2. Reduktive Aminoalkylierung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen

2.2.1. Reduktion von Schiffischen Basen mit Metallen oder Metallhydriden

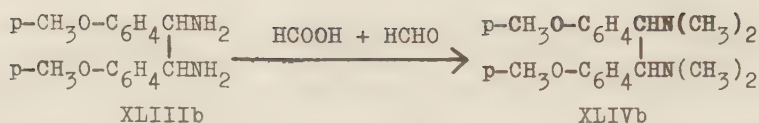
Die Reduktion von Schiffischen Basen des 1,2-Diphenyl-äthylendiamins wurde bisher am Beispiel von racem (XLIa)- und meso(XLIb)-N,N'-Dibenzal-1,2-diphenyl-äthylendiamin durchgeführt (24).



Bei der Reduktion mit Na-Amalgam wurde aus der Racem- bzw. Mesoform des Ausgangsprodukts jeweils racem (XLIa)- bzw. meso(XLIb)-N,N'-Dibenzyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin erhalten. Die Reduktion von XLIa mit LiAlH_4 führte dagegen zu XLIb. Vermutlich findet bei dieser Umsetzung eine Valenzisomerisierung (Diaza-Cope-Umlagerung, siehe S.7) statt, durch die aus einer sterisch einheitlichen Verbindung (XLIa) beide Diastereomere (XLIa u. XLIb) entstehen. Sie werden zu XLIa u. XLIb reduziert.

2.2.2. Reduktion mit Ameisensäure in Gegenwart von Aldehyden

Die Herstellung von tertiären-1,2-Diphenyl-äthylendiaminen nach Leuckart-Wallach erfolgte bisher am Beispiel der Synthese von meso-N,N'-Tetramethyl-1,2-di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XLIv) (3).

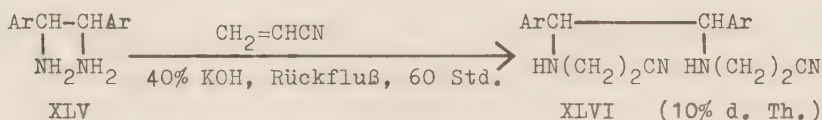


2.3. Anlagerung von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen an die C=C-Doppelbindung

2.3.1. Reaktion mit α,β -ungesättigten Nitrilen

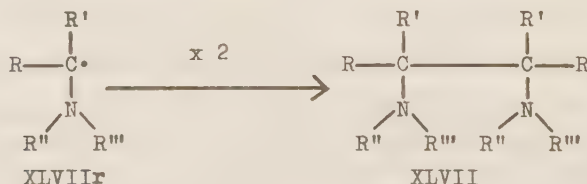
Die Anlagerung von α,β -ungesättigten Nitrilen an die NH_2 -Gruppen von Diaminen führt ausschließlich zu den sekundären Basen (40).

1,2-Diphenyl-äthylendiamin (XLV) wurde nach diesem Verfahren mit Acrylnitril in N,N'-Di-(2-cyanoäthyl)-1,2-diphenyl-äthylen-diamin (XLVI) übergeführt (41).



2.4. 1,2-Diphenyl-äthylendiamine durch Dimerisierung von Imylradikalen

Die Herstellung von 1,2-Diaryl-äthylendiaminen (XLVII) ist gemäß der nachstehenden Formel durch Dimerisierung von Imylradikalen (XLVIIr) möglich.



R = Aryl, Alkyl oder H

R' = Aryl

R'' = Aryl, Aralkyl, Alkyl oder H

R''' = Aryl, Alkyl oder H

Für die Erzeugung der Imylradikale stehen oxidative und reduktive Verfahren zur Verfügung.

2.4.1. Oxidative Bildung von Imylradikalen

2.4.1.1. Überführung von N,N-Dialkyl-benzylaminen mit Dialkylperoxid in Imylradikale

Tertiäre Benzylamine liefern beim Erhitzen mit Dialkylperoxiden tertiäre-1,2-Diphenyl-äthylendiamine (42).

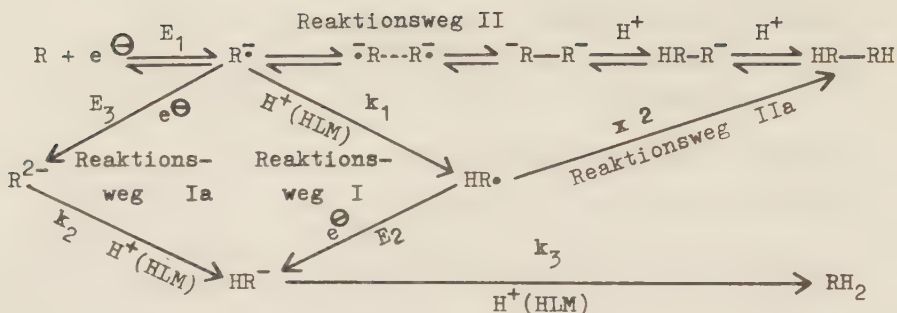
$\text{PhCH}_2\text{NPhEt}$ XLVIII	$\xrightarrow[\text{115}^\circ\text{C, 2 Tage}]{\text{t-BuOOBu-t}}$	$(\text{PhCHNPhEt})_2$ XLIX	<u>Ausbeute</u> (% d.Th.) 33	<u>Konfig.</u> <u>a</u> <u>b</u> - -	
$\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{PhPh}$ L	$\xrightarrow{(\text{t-BuO})_2}$	$(\text{PhCHNCH}_2\text{PhPh})_2$ LI	19	a	-
L	$\xrightarrow[\text{Überschuß}]{(\text{t-BuO})_2}$	LI	24	a + b	
L	$\xrightarrow[\text{Bombenrohr, 4 Tage}]{(\text{t-BuO})_2, 110^\circ\text{C}}$	LI	37	a	-
$\text{PhCH}_2\text{NPh}_2$ LII	$\xrightarrow[\text{Bombenrohr}]{(\text{t-BuO})_2, 125-31^\circ\text{C, 25Std.}}$	$(\text{PhCHNPh}_2)_2$ LIII	40	a + b	
$(\text{PhCH}_2)_3\text{N}$ LIV	$\xrightarrow[\text{Bombenrohr, 4 Tage}]{(\text{t-BuO})_2, 110^\circ\text{C}}$	$[\text{PhCHN}(\text{CH}_2\text{Ph})_2]_2$ LV	4	-	-
$(\text{PhCH}_2)_2\text{NEt}$ LVI	$\xrightarrow{(\text{t-BuO})_2}$	$(\text{PhCHNCH}_2\text{PhEt})_2$ LVII	18	-	-

In Falle von N,N-Diäthylbenzylamin und N-Benzyl-N-p-nitrobenzylanilin wurde keine Dimerisierung beobachtet.

2.4.2. Reduktive Bildung von Imylradikalen

2.4.2.1. Kathodische Reduktion

N,N'-Dialkyl- und N,N'-Diaryl-1,2-diphenyl-äthylendiamine können durch elektrolytische Hydrodimerisierung der entsprechenden Schiffschen Basen nach folgender Gleichung gewonnen werden (43).



$R = ArCH=NR'$ ($R' = \text{Alkyl, Aryl, Aralkyl, H}$)

HLM = protonisches Lösungsmittel

Sehr wesentlich für den Verlauf der Reduktion von Iminen [Bildung von monomeren (AMA) bzw. dimeren Reduktionsprodukten (ADA)] ist die Verfügbarkeit von Protonen im Reaktionsmilieu. In Lösungsmitteln, die leicht Protonen abgeben, wie Äthanol, wird das primär gebildete Radikalanion sofort protoniert (Reaktionsweg I). Das gebildete Radikal wird im Vergleich zur Schiffischen Base (E_1) bei positiverem Potential (E_2) reduziert, da die bei der Protonierung frei werdende Neutralisationswärme das Energieniveau wieder absenkt. Es erfolgt ein rapider Transfer des 2. Elektrons, sobald das Radikal aus dem Radikalanion gebildet ist. Durch Protonierung bildet sich aus HR^- das monomere Reduktionsprodukt (Reaktionsweg I). Daneben dimerisiert $HR^{\cdot}$ in geringerem Ausmaß nach Reaktionsweg IIa. In Lösungsmitteln niedriger Protonenverfügbarkeit, wie in alkalischer Lösung oder in aprotischen Lösungsmitteln, ist die Lebensdauer des Radikalanions erhöht, es kommt zu einer Dimerisierung (Reaktionsweg II). Im polarographischen Experiment (44,45) beobachtet man unter solchen Reaktionsbedingungen eine reversible Einelektron-reduktion (E_1). Die Bildung des Dianions, R^{2-} (E_3), aus dem Radikalanion durch Aufnahme eines 2. Elektrons erfolgt bei negativeren

Potentialen und führt durch sukzessive Aufnahme von 2 Protonen zum monomeren Reduktionsprodukt (Reaktionsweg Ia). Der 1. Elektronenübergang an der Phasengrenze geht wesentlich schneller als die 2. Elektronenaufnahme, die zum Dianion R^{2-} führt. Mechanismen mit 2 aufeinander folgenden Elektronierungsschritten (eeHH) sind aus elektrostatischen Gründen weniger wahrscheinlich als solche mit alternierenden Schritten (eHeH).

Schiffsche Basen lassen sich schlechter durch elektrolytische Reduktion in Dimere überführen als C=O-Verbindungen. Ursache ist die größere Basizität von Schiffischen Basen im Vergleich zu ihren entsprechenden C=O-Verbindungen. Sie werden viel schneller protoniert als die C=O-Verbindungen ($k_{1(C=N)} \gg k_{1(C=O)}$) und schlagen daher den Reaktionsweg I (Bildung von AMA) ein. Man hat jedoch die Möglichkeit durch teilweisen oder vollständigen Ersatz des protonischen Lösungsmittels durch ein aprotonisches Solvens die Reduktion der Schiffischen Base in einem erheblich stärkeren Ausmaß nach II (Bildung von dimerem Reduktionsprodukt, ADA) verlaufen zu lassen (Steuerung des H^+ -Angebots). Ferner wurde auch über eine dimerisierende Reduktion von Immoniumsalzen berichtet (46,47).

Neben der kathodischen Kupplung (direkte Elektrosynthese) von Iminen, Ketonen und Aldehyden ist auch eine anodische Dimerisierung (indirekte Elektrosynthese) allerdings nur von Ketonen beschrieben. So läßt sich Benzophenon in NaJ-Pyridinlösung an Mg-Anoden quantitativ in Benzpinakon überführen. Bei dieser Reaktion bildet sich Mg^+ , das als die eigentliche reduzierende Spezies anzusehen ist (48).

Wie aus den vorstehenden mechanistischen Betrachtungen hervorgeht, ist das Lösungsmittel für die Erzielung einer optimalen Ausbeute

an 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen von wesentlicher Bedeutung. Die im Formelschema aufgeführten Reaktionsabläufe finden in direkter Nachbarschaft der Kathodenoberfläche statt. Das Reaktionsmilieu in der elektrochemischen Doppelschicht an der Phasengrenze setzt sich aus Imin- und Lösungsmittelmolekülen und Ionen zusammen; sie treten in eine starke adsorptive Wechselwirkung mit der Metalloberfläche. Es bestehen konkurrierende Adsorptions-, Desorptionsgleichgewichte von Substrat-, Produkt- und Lösungsmittelmolekülen. Eine Diffusion von Radikalen in das Innere der Lösung ist nur in seltenen Fällen hoher Radikalstabilität zu beobachten. Hohe Substratkonzentrationen wirken sich günstig für Kupplungsreaktionen aus, da in solchen Fällen die Protonisierung von Radikalanionen durch protonische Lösungsmittel, eine Voraussetzung für die weitere Reduktion zu monomeren Produkten, durch Verdrängung von Solvensmolekülen durch Substratmoleküle unterdrückt ist. Im gleichen Sinne wirkt ein sukzessiver oder vollständiger Ersatz protonischer Lösungsmittel durch geeignete aprotonische Solventien. Die verringerte Protonisierungstendenz in der an protonischen Lösungsmitteln verarmten Reaktionsschicht an der Kathodenoberfläche ist die Ursache der erniedrigten Monomerenbildung, da die Reduktion des Radikalanions zum Dianion (R^{2-}) erheblich langsamer abläuft als die der Radikale ($HR\cdot$) zum Carbeniatanion (HR^-). In polaren Lösungsmitteln liegen quasi freie Radikalanionen R^- vor, sie können in nucleophile Folgereaktionen wie die Bildung von Radikalen ($HR\cdot$) durch Protonierung eingehen. In wenig polarer Lösung ist das Metallion so stark an das Radikalanion gebunden, daß die ionische Funktion weitgehend abgeschirmt ist und sich das Radikalanion auf Grund von Ionenpaarbildung mehr wie ein Radikal verhält. Die Folge ist eine verstärkte Dimerenbildung.

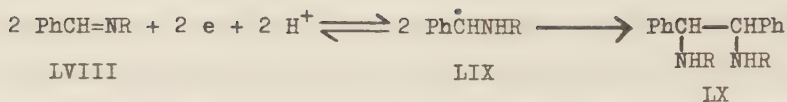
Obwohl sich die Reaktionsgeschwindigkeiten für die Bildung von Radikalanion ($R^{\cdot-}$) und Dianion (R^{2-}) um Größenordnungen von einander unterscheiden, können starke adsorptive Effekte, d.h. eine verringerte Desorption des Radikalanions, zu einer verstärkten Bildung monomeren Reduktionsprodukte führen. Die Beobachtung, daß bei der katalytischen Hydrierung nur in Ausnahmefällen Dimere gebildet werden, wird mit einer starken Adsorption der Zwischenprodukte an die Katalysatoroberfläche erklärt. Die für die Dimerisierung des Ionenpaares ($R^{\cdot-}Me^+$) erforderliche Desorption wird vermutlich durch Lewis-Basen wie THF, die das Ionenpaar solvatisieren oder durch Wechselbeziehung mit der Phasengrenze es von dort verdrängen, erleichtert (49).

Gleichartige Betrachtungen gelten für die dimerisierende Reduktion von Iminen durch Metalle.

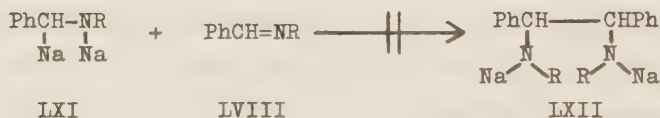
2.4.2.2. Reduktion mit Metallen (Li, Na, K, Ba, Zn)

Die Reduktion von Iminen durch Metalle entspricht reaktionsmechanistisch der kathodischen Reduktion. Beide Verfahren zählen zu den elektrochemischen Reaktionen; sie umfassen alle homogenen und heterogenen Redoxvorgänge (50).

Interessante Vorstellungen zur Reduktion von Schiffischen Basen mit Ag-aktiviertem Zink wurden von Nosek (51) entwickelt. Bei diesem Verfahren bilden sich wie bei der kathodischen Reduktion 1,2-Diphenyl-äthylendiamine. Als wesentlich wird die Bildung einer großen Zahl reversibler Mikroelemente angesehen, wobei Ag die Anode und Zn die Kathode darstellen. In der 1.Phase der Umsetzung findet eine Wechselbeziehung zwischen der Schiffischen Base (LVIII) und Silber unter Bildung des Aldimylradikals (LIX) statt und in der 2.Phase erfolgt die Dimerisierung zum 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (IX).

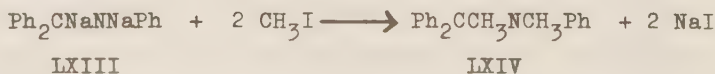


Die Reduktion von N-Alkylbenzylidenaminen (LVIII) mit Na oder K führt in protonischen (z.B. Alkohol) und in aprotischen (z.B. Dibutyläther) Lösungsmitteln ausschließlich zum monomeren Reduktionsprodukt N-Alkyl-arylmethylamin (AMA, N-Alkylbenzylamin)(52). Auch die anschließende Zugabe von Schiff-Basen (LVIII) zum Dinatriumaddukt (LXI)(Dibutyläther als Solvens) führt nach vielstündiger Reaktionsdauer bei 142°C nicht zum gewünschten ADA(LXII).



Ein nucleophiler Additionsmechanismus, wie er von Eisch (49) diskutiert wird, ist für den vorliegenden Fall auszuschließen. Anders liegen die Verhältnisse bei N-Aryl-benzylidenaminen. Hier beobachtet man bei der Reduktion in aprotischen Lösungsmitteln (z.B. Äther, THF) vorwiegend die Bildung dimerer Verbindungen von Typ des N,N',1,2-Tetraphenyl-äthylendiamins (53,54).

N-Phenylbenzophenonimin liefert wie Benzylidenalkylamine in THF unter Anlagerung von 2 Na-, K- oder Li-Atomen das monomere Reduktionsprodukt N-Phenyl-benzhydrylamin (55,56). Der Nachweis des Dianions(LXIII) gelingt durch Synthese des N,α-Dimethylderivats (LXIV) (57).



Mit Isopropylhalogenid und der Na (Li,K)-Verbindung entstehen Substitutionsprodukte mit i-C₃H₇-Resten in α-, o- oder o,p-Position (56).

Der sterische Verlauf der Reaktion wird wesentlich durch die Art des benutzten Lösungsmittels und Metalls beeinflusst. Bei Verwendung von Äther oder Benzol erhält man bei der Reduktion von Benzalanilin (LXV) mit Na N,N'-1,2-Tetraphenyl-äthylendiamin (LXVII) in einem Diastereomerenverhältnis meso/racem = 1:1. THF, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan als Lösungsmittel führen zu einer bevorzugten Racematbildung (meso/racem ca. 1:10)(58). Es wurde festgestellt, daß aus dem primär gebildeten meso/racem-Gemisch bei längerer Reaktionsdauer die Mesoform weitgehend verschwindet, sie wird in Racemat umgewandelt. Dieser Vorgang findet nur bei Verwendung von starken Lewis-Basen wie THF oder Dioxan als Lösungsmittel, nicht jedoch bei Verwendung apolarer Solventien wie Benzol statt. Mit K und THF als Lösungsmittel entsteht ausschließlich die Racemform. Verwendet man Li als Reduktionsmittel, dann entsteht in allen Fällen (THF, Äther) ein 1:1-Meso/Racem-Gemisch. Die Ursache der allmählichen Umwandlung der Mesoverbindung (LXVIIb) in das Racemat (LXVIIa) ist die Dissoziation des dimeren Dianions N,N',1,2-Tetraphenyl-äthylendiamindinatrium (LXVIIb) in seine Radikalanionen (LXVI & LXIX) und die erneute Verknüpfung zum Racemat (LXVIIIa). Die Dissoziation von N,N',1,2-Tetraphenyl-äthylendiamindinatrium (LXVIIb) in Radikalanionen wurde durch Kreuzungsexperimente nachgewiesen (59). Besonders ausgeprägt ist die Dissoziation von 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen mit stark elektronegativen Resten (z.B. CN in den beiden 1,2-ständigen Phenylresten)(57). Reaktionskinetische Untersuchungen mit p-Cyanbenzalanilin, das mit Na in THF umgesetzt wurde, ergaben primär eine quantitative Bildung von Dimerprodukt (Racem/Meso = 7:3). Nach längeren Reaktionszeiten (8 Std.) bildet sich durch Aufnahme eines weiteren Na-Atoms aus den Radikalanionen des Dissoziationsgleichgewichts ausschließlich

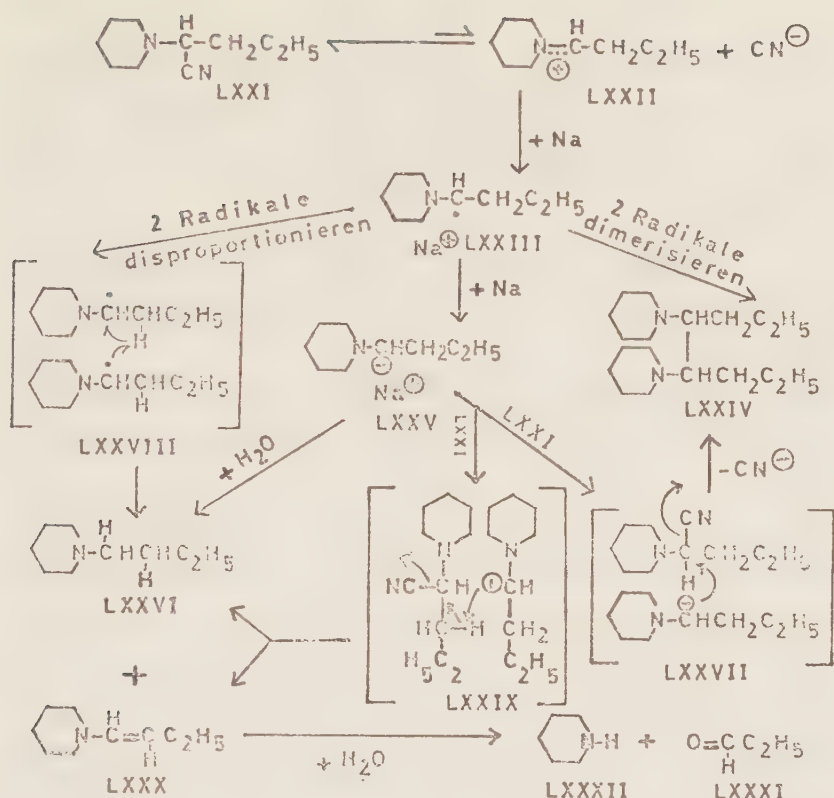
Beginn der Reaktion neben Racemat als Hauptprodukt noch Meso-
 verbindung, vermutlich ist die Solvatisierung des Ionenpaares
 durch THF der ausschlaggebende Vorgang für die Bildung des
 "dimeren Clusters", d.h. für die bevorzugte Entstehung von
 Racemat. In der Reaktionsschicht an der Metalloberfläche sind
 die Solvatisierungsprozesse durch Konkurrenz von Substrat- und
 Lösungsmittelmolekülen behindert, so daß in erheblichen Ausmaß
 unsolvatisierte Radikalanionen in Form ihrer Ionenpaare vor-
 liegen. Diese verhalten sich mehr wie Radikale und reagieren
 schnell und in gleichem Ausmaß zum Meso- und Racemdimeren
 (Reaktionsweg I). Diese Vorstellungen decken sich mit dem
 Ergebnis der Li-Reduktion. Hier entstehen sowohl in Äther als
 auch in THF immer 1:1-Gemische von Meso- und Racemform. Die
 Dissoziation der mehr kovalenten N-Li-Bindung ist gering. Es
 liegen echte Ionenpaare vor, die Konzentration an solvatisier-
 baren Li- und Amidionen ist gering. Die Dimerisierung der Ionen-
 paare zu meso- und racem-ÄDA erfolgt statistisch. Arbeitet man
 dagegen im homogenen System durch Verwendung von Lithiumbiphenyl-
 Addukt anstelle von metallischem Li und THF als Lösungsmittel,
 dann entsteht bevorzugt Racemat. Hier wird anscheinend die
 Bildung des "dimeren Clusters" wieder möglich. Ähnliche Vorgänge
 dürften auch der von uns beobachteten bevorzugten Racematbildung
 bei der Reduktion von Benzyliden-alkylaminen mit Grignard-
 Verbindungen in Gegenwart von $MnCl_2$ zugrunde liegen.

Neben der Umsetzung von Benzylidenarylaminen mit Li, Na und K
 wird auch bei der Umsetzung mit Ba in THF dimeres Reduktions-
 produkt gebildet (49).

Im Gegensatz zu Benzylidenalkylaminen lassen sich α -Aminophenyl-
 acetonitrile durch Umsetzung mit metallischem Na in Toluol in

1,2-Diphenyl-äthylendiamin überführen (60,61). Während die aliphatischen α -Aminonitrile sich unter den benutzten Reaktionsbedingungen nur zu 60-65% umsetzen, reagieren aromatische α -Aminonitrile zu 83-91%. Die Ausbeuten an Dimerprodukten liegen im ersten Fall zwischen 7-22% und im 2. Fall zwischen 45-52%. Die monomeren Reduktionsprodukte erreichen bei aliphatischen α -Aminonitrilen Ausbeute bis zu 39%, die aromatischen α -Aminonitrile solche zwischen 3-15%. Bei Verwendung von flüssigem Ammoniak anstelle von Toluol als Lösungsmittel entstehen ausschließlich monomere Reduktionsprodukte (62). Auch bei der Reduktion mit Al-Amalgam (A.2.4.2.5.) und mit Grignard-Reagenzien (A.2.4.2.4.) werden monomere und dimere Reduktionsprodukte aus α -Aminonitrilen gebildet (63).

Als Mechanismus der Reduktion von α -Aminonitrilen (LXXI) mit Na in Toluol wird die Bildung von Carbonium-Immoniumionen (LXXII) durch Abdissoziieren von CN^- diskutiert. Dieser Vorgang ist besonders bei α -Aminophenylacetonitrilen durch die Bildung von konjugierten Carbonium-Immoniumionen (LXXII) begünstigt. Durch Aufnahme von einem Elektron entstehen Radikale (LXXIII) die sich zum Äthylendiamin (LXXIV) dimerisieren oder unter Aufnahme von einem zweiten Elektron in das entsprechende Anion (LXXV) übergehen. Durch Hydrolyse wird daraus das monomere Reduktionsprodukt (LXXVI) gebildet. Für die Entstehung von Dimerprodukt (LXXIV) wird auch ein ionischer Mechanismus ($\text{LXXV} \rightarrow \text{LXXVII}$) und für die des Monomerprodukts eine Radikaldisproportionierung ($\text{LXXIII} \rightarrow \text{LXXVIII} \rightarrow \text{LXXVI}$) als möglich erachtet. Die Umsetzung von α -Aminophenylacetonitrilen zu 1,2-Diphenyl-äthylendiaminen ist von der Bildung von Nebenprodukten begleitet, die eine Isolierung der 1,2-Diphenyl-äthylendiamine erschweren. Als

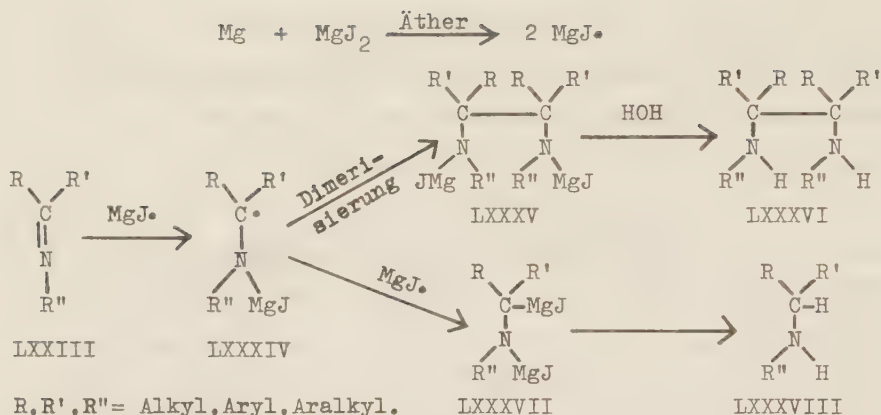


Folgereaktion der Dimerenbildung konnte eine Amineliminierung zum Stilbenamin und weiter eine hydrolytische Spaltung zu Desoxybenzoin beobachtet werden.

2.4.2.3. Reduktion mit Mg/MgJ₂-Gemisch

Im Gegensatz zur Reduktion mit Alkalimetallen werden durch Mg/MgJ₂-Gemische neben Benzylidenarylaminen auch Benzylidenalkylamine (LXXXIII) in ADA (LXXXVI) übergeführt. Benzalanilin ist bereits nach 45 Min. nahezu quantitativ zum N,N',1,2-Tetra-phenyl-äthylendiamin umgesetzt (64).

Bei N-Alkylbenzylidenaminen verläuft die Reaktion erheblich

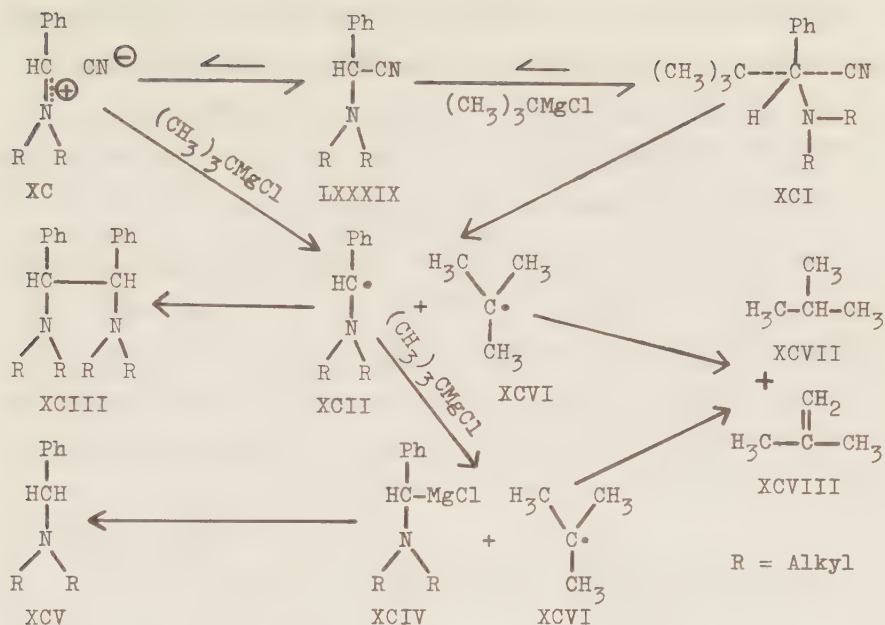


langsamer. Die Reduktion von Benzylidenbutylamin mit Mg/MgJ₂ in Äther/Benzol-Gemisch ist bei Raumtemperatur auch nach 5 Tagen noch nicht vollständig. Neben monomerem Reduktionsprodukt werden ca. 50% N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin erhalten (65). Die Reduktion mit amalgamierten Mg in Benzol/Alkohol liefert ausschließlich und quantitativ das Monomerprodukt.

2.4.2.4. Reduktion mit Grignard-Reagenzien

ÄDA werden neben den üblichen Additionsprodukten und wenig AMA bei der Umsetzung von Benzylidenalkylaminen mit Grignard-Verbindungen erhalten (66,67). Das Ausmaß ihre Bildung hängt von der Natur der Schiffschen Base und des Grignardreagenzes ab. Auch bei aliphatischen α-Amino-nitrilen wurde neben einer Addition von RMgX an die C≡N-Bindung, einem Austausch der C≡N-Gruppe durch R⁻ und der Bildung von Kondensationsprodukten vom Typ des 2,3,4-Tris-aminocrotonitrils, die Bildung monomerer und dimerer Reduktionsprodukte beobachtet (68,69,70).

Als Ursache für die Bildung von ÄDA bei der Umsetzung der Benzylidenalkylamine mit RMgX wurden die Entstehung von MgJ₂ aus MgJ₂ und nicht umgesetzttem Mg im Ansatz sowie die Anwesenheit

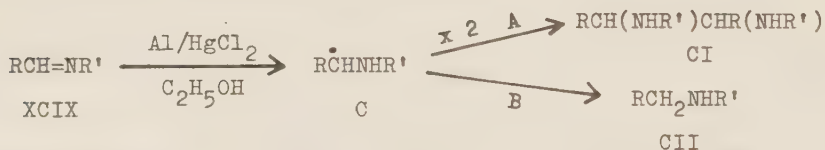


vom Schwermetallverunreinigung in Mg diskutiert. Die Überprüfung der letzteren Hypothese führte zur Entwicklung eines brauchbaren Verfahrens zur Herstellung von ÄDA (A.2.4.2.3.). Bei der Umsetzung von Isopropyl-MgCl mit Benzylidenbutylamin in Gegenwart von MnCl_2 entsteht neben der üblichen Additionsverbindung (13%) und Spuren N-Butylbenzylamin, N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin in 81%ige Ausbeute. Das Verfahren eignet sich zur Herstellung der IL-Verbindung, da das Racem-/Meso-verhältnis 8:1 beträgt. Bei der Verwendung von Isopropyl-MgBr oder -MgJ werden dagegen beide Diastereomere in annähernd gleicher Menge gebildet. Auch TiCl_3 und CrCl_3 führen zur Bildung von ÄDA, jedoch sind die hier erzielten Ausbeuten merklich geringer. Beachtenswert ist, daß mit CoCl_2 und FeCl_3 AMA gebildet werden. Im ersteren Fall verläuft die Umsetzung innerhalb von 10 Min. in 98%iger Ausbeute. Eingehende reaktionsmechanistische Untersuchungen sind bei A.Zeller (71) und

D.Stransky (72) beschrieben. Für die bevorzugte Bildung des Racemats bei dieser Umsetzung sind ähnliche Vorstellungen (Bildung "dimerer Cluster") wie im Falle der Reduktion von Benzylidenarylaminen mit metallischem Na zu diskutieren.

2.4.2.5. Reduktion mit aktiviertem Aluminium

N,N-Dialkyl- und N,N'-Diaryl-1,2-diphenyl-äthylendiamine lassen sich durch reduktive Dimerisierung von Schiffschen Basen (XCIX) mit aktiviertem Aluminium in aprotonischen Lösungsmitteln herstellen (3,24,49,73-79). Als Nebenprodukte entstehen AMA. Bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel verkürzen sich die Reaktionszeiten erheblich.



Die Umsetzung von 0,006 Mol Benzylidenbutylamin ist z.B. in 25 ml Äthanol bei 60°C nach 20 Min. weitgehend beendet. Die Reaktion des Alkohols zu Wasserstoff und Aluminiumalkoholat erfolgt dagegen außerordentlich langsam. Es ist möglich, Schiffsche Basen schon mit Aluminiumvorlagen quantitativ zu reduzieren, die nur etwas über der berechneten Menge liegen. Optimale Ausbeuten an ADA werden mit kleinen Äthanolmengen (12,5 ml Äthanol/0,025 Mol Benzyliden-butylamin: N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin 90% d.Th., N-Butylbenzylamin 10% d.Th.) erzielt. Mit steigenden Alkoholzusätzen überwiegt die Bildung von AMA (73). Die Verdünnung der Reaktionsansätze mit inerten Lösungsmitteln wie Toluol und Ligroin führt zu keiner nennenswerten Veränderung der Versuchsergebnisse.

Zusätze von Lewis-Basen wie Dioxan und Triäthylamin fördern

dagegen die Bildung von ADA. Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Reduktionsvorgänge an der Metalloberfläche ablaufen.

Die Ausbeute an ADA wird durch die Zusammensetzung der Reaktionsschicht am Aluminium d.h. durch das lokale Mengenverhältnis Lewis-Basen (Schiffsche Base, Reaktionsprodukte, Dioxan, Triäthylamin usw.) : Alkohol, das verschieden von dem im Inneren der Lösung ist, bestimmt.

Wesentlich für das Ausmaß der ADA-Bildung ist weiterhin die Retentionsdauer des Aldimins an der Aluminiumoberfläche. Die Bildung der ADA erfordert kürzere, die der AMA längere Retentionszeiten für die Schiffsche Base.

Die Retentionsdauer ist von der Struktur und Basizität des Aldimins, der Aluminiumalkoholatmenge (Komplexierung der Schiff-schen Base), der Lewis-Basen-Konzentration (Konkurrenz mit Schiff-schen Basen um Bindungsstellen an der Metalloberfläche), der Reaktionstemperatur und der Wechselbeziehung der Schiff-schen Base mit benachbarten Molekülen in der Adsorbatschicht abhängig.

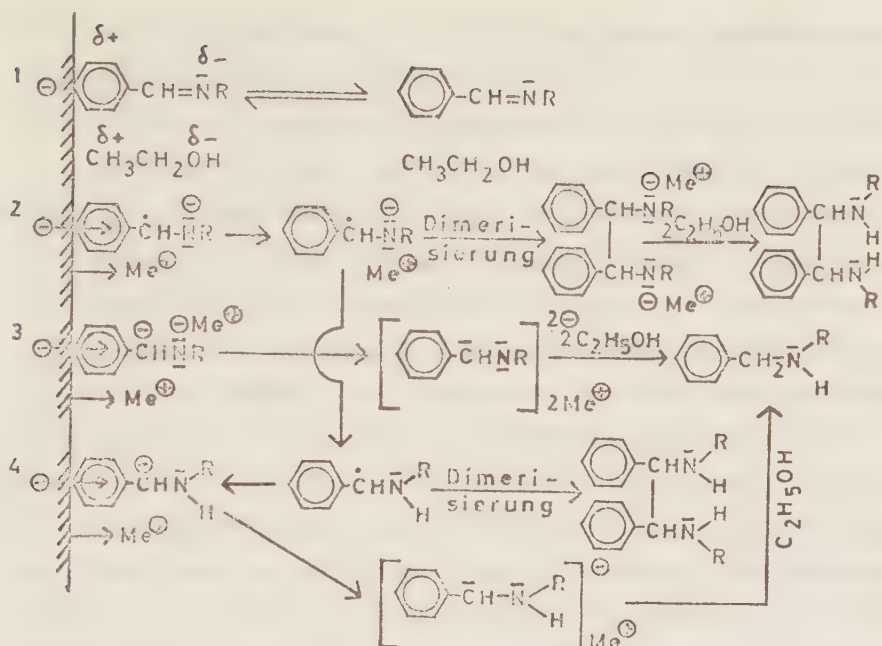
Die Ausbeute an ADA ist ferner stark von der Struktur des Aldimins abhängig. Entsprechend der Möglichkeit zur Radikal-stabilisierung entstehen aus aliphatischen Aldiminen nur AMA, aus Benzyliden-alkylaminen Gemische aus AMA und ADA und aus Benzalanilin ausschließlich N,N',1,2-Tetraphenyl-äthylendiamine.

Unter Berücksichtigung der vorstehend beschriebene Ergebnisse aus reaktionsmechanistischen Untersuchungen wurde ein Verfahren entwickelt, nach dem bisher 32 homologe diastereomere ADA und 24 in den Benzolringen verschiedenartig substituierte N,N'-Di-butyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine im Ausbeuten zwischen 62% und 99% synthetisiert wurden (4). In allen Fällen wurde Meso- und

Racemform im Verhältnis 1:1 gebildet, ein Hinweis, daß die Dimerisierung des radikalischen Zwischenprodukts nicht im adsorbierten Zustand sondern als freie Radikale vor der Phasengrenze erfolgt. Eine sterische Behinderung des Dimerisierungsprozesses läßt eine verstärkte Bildung der Mesoform erwarten(49). Eine bevorzugte Racemat-Entstehung setzt die Bildung paramagnetischer Dimerer (dimere "Ionenpaar-Cluster") voraus, die von Solvatisierungseffekten abhängig ist (siehe S.22, A.2.4.2.2.). Der Mechanismus der dimerisierenden Reduktion Schiffscher Basen durch Al ist im wesentlichen der kathodischen Reduktion von Aldiminen ähnlich (Schema 1).

Die Schiffsche Basen- und Lösungsmittelmoleküle, die ein Dipolmoment aufweisen wie Alkohol und Lewis-Basen, richten sich entsprechend ihrer Ladungsverteilung unter Bildung einer Adsorbatschicht an der Aluminiumoberfläche aus, wobei (50b) sich durch Polarisierung das vorhandene Dipolmoment noch beträchtlich vergrößern kann. Die polaren Gruppen ragen wahrscheinlich in die Lösung, während die hydrophoben Reste über Dispersionskräfte an das Metall gebunden sind (50c).

Durch gegenseitige Wechselbeziehung der adsorbierten Moleküle wird die Retentionsdauer der Aldiminmoleküle an der Metalloberfläche erhöht. Der Elektronentransferprozess vom Al auf die Aldiminmoleküle, d.h. die Bildung der Radikalanionen unter Aufnahme des 1. Elektrons, ist ein rückläufiger Vorgang. Er geht wesentlich schneller vonstatten als der 2. Elektronenübergang, der zum Dianion führt. Die bevorzugte dimerisierende Reduktion durch Al wird mit einem langsamen Einelektronentransfer erklärt (80). Für den Dimerisierungsvorgang ist eine Desorption des Radikalanions (in Form seiner Ionenpaars) von den Phasengrenze erforder-



1. Anlagerung von Aldimin und Lösungsmittelmolekülen an der Aluminiumoberfläche, Bildung einer Adsorbatschicht
2. 1. Elektronentransfer, Bildung des Radikalanions, Desorption des Ionenpaars, Dimerisierung und Bildung von 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (ADA) durch Protonierung, Bildung von Radikal durch Protonierung und Dimerisierung zu ADA
3. 2. Elektronentransfer, Bildung des Dianions, Desorption und Protonierung zu N-Alkyl-arylmethyl-amin (N-Alkylbenzylamin, AMA)
4. Bildung des Carbeniatanions, Desorption und Protonierung zu AMA

Schema 1

lich. Dieser Vorgang wird durch Temperaturerhöhung und vermutlich durch konkurrierende Lewis-Basen erleichtert. Das Radikalanion reagiert nach seiner Desorption als Ionenpaar in unmittelbarer Nähe des Entstehungsorts in der Reaktionsschicht zum 1,2-Di-

phenyl-äthylendiamindianion (50d) oder nukleophil mit dem Proton eines Alkoholmoleküls zum Aldimylradikal. In polaren Lösungsmitteln liegen quasi freie Radikalanionen vor. Sie können nukleophile Folgereaktionen z.B. die Bildung von Radikalen durch Protonierung eingehen. In weniger polarer Lösung ist das Metallion so stark gebunden, daß die ionische Funktion weitgehend abgeschirmt ist und sich das Radikalanion mehr wie ein Radikal verhält (Ionenpaar-Bildung-verstärkte Dimerenbildung). Eine Diffusion des Radikalanions in die Lösung dürfte nur bei sehr stabilen Radikalen stattfinden. Die Beobachtung, daß meso- und racem-ADA stets in Verhältnis 1:1 gebildet werden, deutet auf das Unvermögen von $\text{Ph}-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{N}-\text{R}^{\ominus} \cdot \text{Al}^{\oplus}$ zur Bildung "dimerer Cluster" hin, wie sie bei der Reduktion mit Na diskutiert werden. Die Protonierung des Radikalanions erleichtert die Bildung des Carbenanions. Die Aufnahme des 2. Elektrons erfolgt im Vergleich zum Radikalanion beim Radikal zu positiveren Potentialen, da die bei der Protonierung freiwerdende Neutralisationswärme das Energieniveau absenkt. Für die Bildung des monomeren Reduktionsprodukts (AMA) bei höheren Alkoholkonzentrationen ist ein solcher alternierender (eHeH) Mechanismus zu diskutieren. Der Anteil an Alkoholmolekülen in der Doppelschicht an der Phasengrenze ist unter solchen Versuchsbedingungen so groß, daß eine Protonierung der Radikalanionen bevorzugt stattfinden kann, ein Vorgang der eine verstärkte Reduktion zum Monomerprodukt zur Folge hat. Da sich jedoch auch in aprotonischen Lösungsmitteln bei der Reduktion Schiffischer Basen mit Al AMA bilden (49), ist als weiterer Mechanismus für ihre Bildung die Entstehung von Dianion aus Radikalanion zu diskutieren.

Mechanismen mit 2 aufeinander folgenden Elektronierungsschritten (eeHH) sind aus elektrostatischen Gründen weniger begünstigt (50e).

Die Reaktionsgeschwindigkeiten für die Bildung von Radikalanion und Dianion unterscheiden sich vermutlich um mehrere Größenordnungen von einander. Das Ausmaß der adsorptiven Kräfte ist daher für die Bildung monomerer Reduktionsprodukte in Lösungsmitteln geringer Protonenverfügbarkeit von ausschlaggebender Bedeutung. Wird der Alkohol zunehmend durch ein aprotonisches Lösungsmittel ersetzt, dann verlangsamt sich aufgrund der verringerten Protonierungstendenz in der C_2H_5OH -verarmten Doppelschicht die Bildungstendenz des Monomeren immer mehr, da die Reduktion des Radikalanions zum Dianion erheblich langsamer abläuft als die des Radikals zum Carbeniatanion. Hohe Substratkonzentrationen wirken sich durch eine Erniedrigung der C_2H_5OH -Konzentration in der Doppelschicht gleichfalls günstig für die Kupplung aus. Die Konkurrenzreaktion - Weiterreduktion zu AMA wird unterdrückt. Die Tatsache, daß die katalytische Hydrierung nur in Ausnahmefällen zur Bildung von ADA führt, wird ebenfalls mit der starken Adsorption der Zwischenprodukte auf der Katalysatoroberfläche erklärt (50f).

Vermutlich erfolgt die Bildung von AMA nach beiden Mechanismen ($HR\cdot \xrightarrow[H^+]{e^-} HRH$ und $R\cdot \xrightarrow[2H^+]{e^-} HRH$).

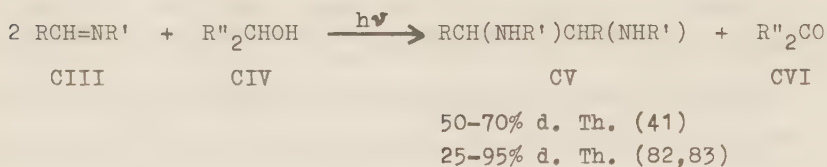
Die Bildung von AMA kann zugunsten von ADA verringert werden durch

- Unterdrückung des Protonisierungsprozesses in der Reaktionschicht durch Reduktion des protonischen Lösungsmittelanteils zugunsten aprotonischer Solventien,
- Erleichterung der Desorption des Radikalanions und damit der Radikaldimerisierung durch Verwendung von höheren Temperaturen und von Lewis-Basen, die um Bindungsstellen am Al konkurrieren und das Ionenpaar solvatisieren (81).

2.4.2.6. Reduktion mit Ketylradikalen

2.4.2.6.1. Ketylradikale durch Photolyse

Benzylidenalkylamine (41,82,83,84) können photochemisch in ÄDA übergeführt werden.



	Konfiguration Racem(a)/Meso(b)	Ausbeute (% d.Th.)	Lit.
R = Ph			
R' = CH ₂ CH ₂ CN	- / b	63; 76	
(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	a / b = 1:1	28 / 34	
(CH ₂) ₃ NHCOCH	a / b = 1:1	33 / 21	(41)
(CH ₂) ₂ NHCOPh	- / b	50	
CH ₂ CHOHPh	Instabil, sterisch nicht zugeordnet	58	
R'' = CH ₃			
R = Ph, 4-ClPh, 2-CH ₃ Ph, 4-CH ₃ Ph, 4-OCH ₃ Ph, 4-(CH ₃) ₂ NPh			(82,83)
R' = PhCH ₂ , t-C ₄ H ₉ , CH ₃ , C ₆ H ₁₁			

In verschiedenen Fällen lassen sich nahezu quantitative Ausbeuten erzielen (82,83).

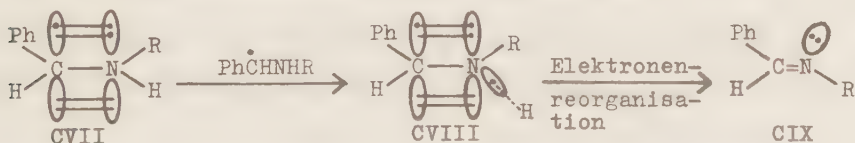
Aus Benzophenonalkyliminen entstehen nach diesem Verfahren wie bei der Reduktion mit Mg/MgJ₂ oder Al/HgCl₂ (85) ausschließlich N-Alkyl-benzhydrylamine (82,83,86,87). Es wird angenommen, daß im Falle der Benzophenonalkylimine eine Dimerisierung aus sterischen Gründen nicht möglich ist und daher die Imylradikale zu Imin und N-Alkylbenzhydrylamin disproportionieren. Im Falle des Acetophenonbenzylimins führt die photochemische Reduktion in Alkohol zu einem Gemisch, welches das dimere und monomere

Reduktionsprodukt im Verhältnis 90:10 enthält.

Bei der photochemischen Reduktion von Benzylidenalkylaminen wird die Bildung dimerer, nicht aber die monomerer Reduktionsprodukte beobachtet. Die Übertragung eines 2. Elektrons auf Imylradikale durch Ketylradikale oder eine Disproportionierung der Imyl - radikale findet anscheinend nicht statt.

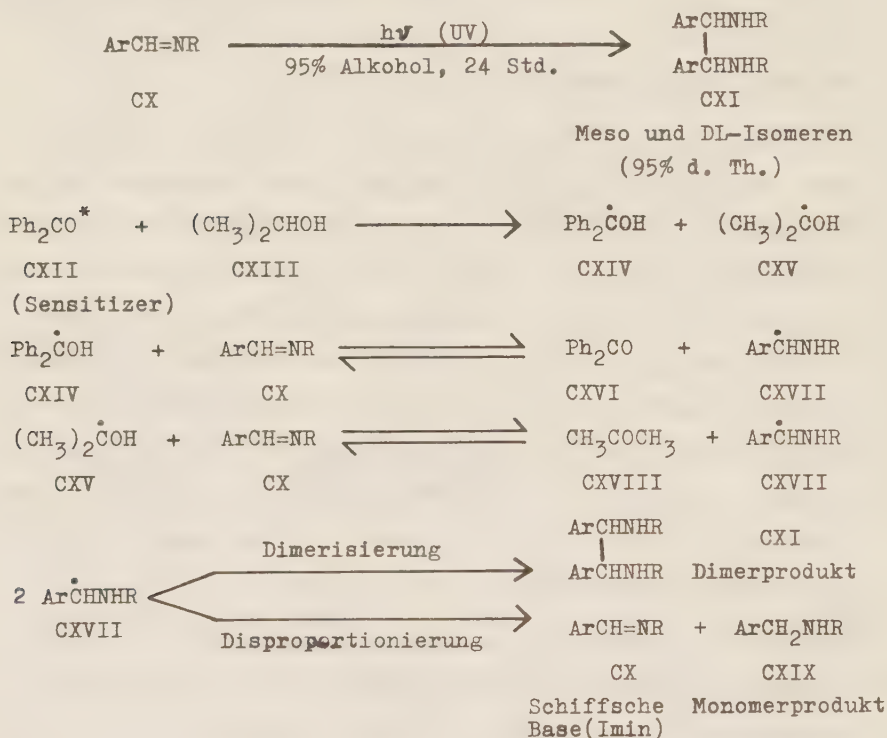
Die Ursache für die ausschließliche Bevorzugung der Kupplungsreaktion bei Aldimylradikalen $\text{Ph}\dot{\text{C}}\text{HNHR}$ liegt einerseits in einer fehlenden sterischen Behinderung dieses Vorgangs und andererseits in der vermutlich relativ hohen Aktivierungsenergie, die für eine Radikaldisproportionierung erforderlich ist. Das planare Benzylradikal (CVII)(82) ist durch Orbitalüberlappung mit dem einsamen Elektronenpaar an Stickstoff stabilisiert. Bei der Übertragung des N-ständigen Wasserstoffs auf ein 2.Aldimylradikal im Verlauf der Disproportionierung ist zur Bildung der C=N-Doppelbindung (CIX) eine umfassende Elektronenreorganisation im Übergangszustand (CVIII) erforderlich.

Diese Reorganisation äußert sich in einer relativ hohen Aktivierungsenergie für den Übergangszustand. Die Kupplungsreaktion ist daher die normalerweise bevorzugte Reaktion.



Erst wenn die Geschwindigkeit der Radikalkombination aus sterischen Gründen (besonders bei Anwesenheit eines 2. Restes steigender Größe am Carbonimid-C-Atom) stärker reduziert ist, erlangt der Vorgang der Radikaldisproportionierung zunehmend an Bedeutung und wird schließlich zum alleinigen Reaktionsweg.

Die zunehmende sterische Behinderung der Radikaldimerisierung, die sich in einer steigenden Reduktion zu AMA äußert, sollte auch zu einer bevorzugten Bildung der **Mesoform** des dimeren Reduktionsprodukts führen (49).



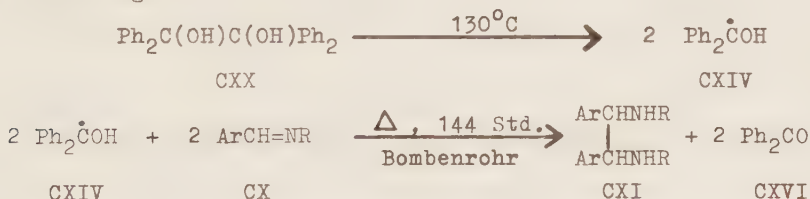
Die photochemische Reduktion von Iminen (CX) findet nur in Äthanol oder Isopropanol (CXIII) als Lösungsmittel nicht dagegen in inerten Solventien wie Benzol statt.

Die Bildung des Imylradikals (CXVII) erfolgt durch Abstraktion von Wasserstoff aus Alkohol (CXIII), der dabei in die entsprechende Carbonylverbindung übergeht (CXVI). Das lichtangeregte Imin ist für die H-Abstraktion aus Alkohol selbst nicht verantwortlich. Als H-Überträger von Alkohol (CXIII) auf Imin

(CX) fungiert eine angeregte Carbonylverbindung (CXII), die in der Schiffschen Base in Spuren (als Verunreinigung von der Herstellung oder als Folge von Hydrolyse) enthalten ist. Das Ketylradikal (CXIV) ist als die eigentliche reduzierende Spezies anzusehen, da die Abstraktion des Wasserstoffs aus dem Alkoholmolekül, d.h. die Bildung des Ketylradikals erheblich schneller als der Triplett-Triplett-Energie-Transfer verläuft. Das Imin als wirksamer Wasserstoff-fänger unterdrückt dabei die Bildung von Pinakon, so daß die Carbonylverbindung ständig zurückgebildet wird. Sie erfüllt die Funktion eines Katalysators (chemischer Sensibilisator).

2.4.2.6.2. Ketylradikale durch thermisch bedingte Dissoziation von Benzpinakon

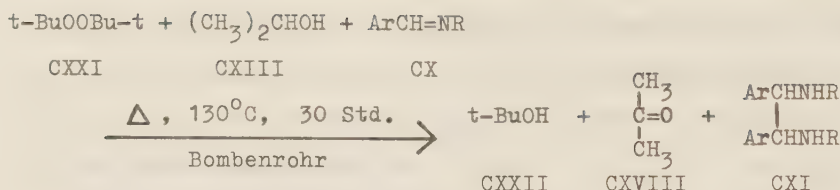
Nach Gleichung



lassen sich durch Erhitzen von Benzpinakon (CXX) in Isopropanol auf 130°C Ketylradikale erzeugen, die sich mit Schiffschen Basen (CX) zu ADA (CXI) (83,88) umsetzen. Aus Benzophenonalkyliminen entstehen wie bei der Photoreduktion ausschließlich N-Alkylbenzhydrylamine.

2.4.2.6.3. Ketylradikale durch thermische Zersetzung von Di-t-butylperoxid in Isopropanol

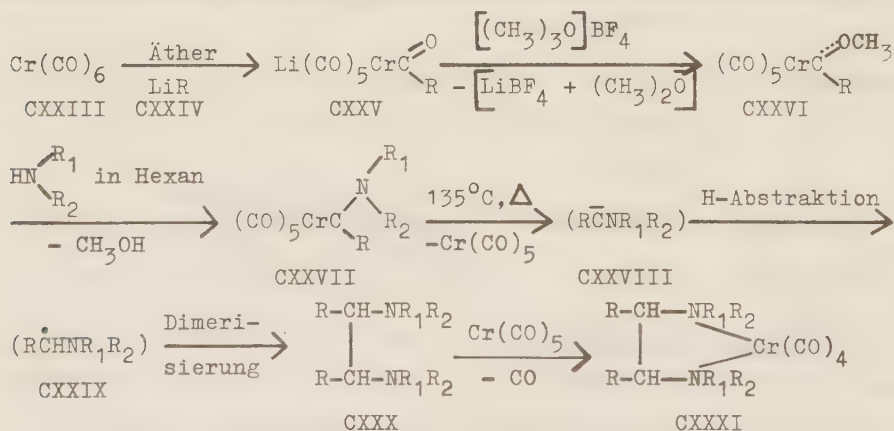
Durch thermische Zersetzung von Di-t-butylperoxid (CXXI) in Benzylidenalkylamin-Isopropanol-Lösungen entstehen Aldimylradikale (42,83,89), die zu ADA (CXI) dimerisieren.



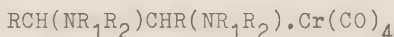
Benzophenonalkylimine werden nach diesem Verfahren in N-Alkylbenzhydramine übergeführt.

2.4.3. Bildung von Imylradikalen aus Übergangsmetallkomplexen

ÄDA in Form ihrer Tetracarbonyl-Chrom-Komplexe (CXXXI) entstehen beim Erhitzen von Dimethylamino-(phenyl)-carben-pentacarbonylchrom (O)(CXXVII). Als reaktives Intermediärprodukt wird das Heterocarbenoid (CXXVIII) diskutiert (86,87,90), das durch H-



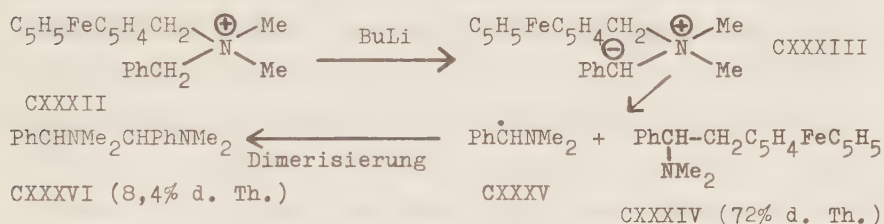
Abstraktion von einem Reaktionspartner in das Imylradikal (CXXIX) übergeht, zu (CXXX) dimerisiert und anschließend komplexiert (CXXXI). Nach dieser Methode lassen sich auch in 1,2-Stellung unsubstituierte oder alkylsubstituierte Verbindungen herstellen.



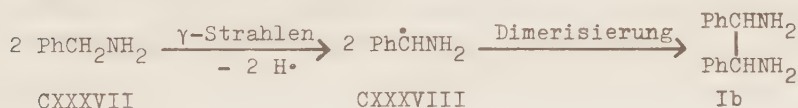
R = Ph

R₁, R₂ = H oder CH₃, Ausbeute 3% d. Th., Konfig. = Meso.

N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin (CXXXVI) (8% d. Th.) bildet sich als Nebenprodukt durch Ylid-Isomerisierung bei der Umsetzung von Benzyl-(ferrocenylmethyl)-dimethylammoniumchlorid (CXXXII) und Butyllithium (89). Hauptprodukt ist das Stevens-Umlagerungsprodukt N,N-Dimethyl- α -phenyl-ferrocenäthylamin (72% d. Th.) (CXXXIV).



2.4.4. Bildung von Imylradikalen aus Benzylaminderivaten durch Einwirkung von γ -Strahlen



Die Bestrahlung von Benzylamin (CXXXVII) führt unter Abstraktion von H zu Aldimylradikalen (CXXXVIII) (91,92), die sich zu 1,2-Diphenyl-äthylendiamin (Ib) dimerisieren. Es wird ausschließlich die Mesoverbindung gebildet. Als Nebenprodukte entstehen 1,2-Diphenyläthan, Benzaldehyd und Benzylidenbenzylamin.

3. Beurteilung der Verfahren auf ihre Brauchbarkeit zur rationellen Herstellung größerer Substanzmengen

Das einfachste Verfahren zur Herstellung von sek.ÄDA ist die in Abschnitt 2.4. beschriebene Hydrodimerisierung Schiffischer Basen. Die als Ausgangsprodukte verwendeten N-Alkyl-benzylidenamine sind ohne Schwierigkeiten und quantitativ durch einfaches Zusammengeben von Aldehyd und Amin herstellbar. Sie lassen sich unter

Berücksichtigung der optimalen Reaktionsbedingungen elektrolitisch, photochemisch oder mit geeigneten Reduktionsmitteln z.B. aktiviertem Al oder Benzpinakon in hohen Ausbeuten in ÄDA überführen. Im Vergleich dazu sind Verfahren, die von primären 1,2-Diaryl-äthylendiaminen ausgehen, erheblich aufwendiger. Sie erlauben zwar eine stereospezifische Synthese diastereomerer 1,2-Diaryl-äthylendiamine (A.1.1. und A.1.2.), die Ausbeuten sind aber in der Regel niedriger und die Verfahren mehrstufig. Weiterhin ist die Überführung der primären 1,2-Diaryl-äthylendiamine in die entsprechenden sekundären Verbindungen besonders bei Verwendung hoher N-Alkylreste schwierig. Da in dieser Arbeit die Herstellung größere Substanzmengen (oft 50-100 g) an sek. ÄDA für pharmakologische Prüfungen erforderlich war, wurde dem Hydrodimerisierungsverfahren der Vorzug gegeben.

B. THEORETISCHER TEIL

1. Herstellung der N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine (ÄDA)

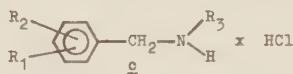
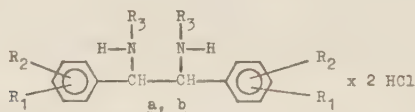
1.1. Synthese-Verfahren A und B

Bei der Herstellung der N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine (ÄDA) wird die Schiffsche Base nach Verfahren A mit aktiviertem Al und nach Verfahren B mit Benzpinakon reduziert. Der Mechanismus der beiden Reaktionen ist ausführlich in den Abschnitten A.2.4.2.5. und A.2.4.2.6.1. beschrieben. Als Nebenprodukte entstehen in allen Fällen N-Alkyl-arylmethyl-amine (AMA). Bei der Umsetzung verschiedener Schiffischer Basen werden zusätzlich weitere Nebenprodukte z.B. 1-Methyl- bzw. 1-Äthyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin (1d bzw. 2d) (B.1.3.1.1.) und 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlorindol (6d) (B.1.3.1.2.) beobachtet, deren Bildung offensichtlich auf der Anwesenheit besonderer Substituenten am Stickstoff und in den Benzolringen beruht. In einigen Fällen (17b) wird bei den ÄDA nur eine der beiden diastereomeren Formen gebildet.

Die Abtrennung vom AMA aus dem Reaktionsprodukt gelang in nahezu allen Fällen durch Vakuumdestillation. Dieses Verfahren ist jedoch für die Herstellung größerer Substanzmengen zur pharmakologischen Prüfung weniger geeignet, da es häufig zu Zersetzungen und Substanzverlust führt. Aus allen Reaktionsgemischen konnten durch fraktionierte Kristallisation unter Verwendung verschiedenartiger Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische und durch Variation oder Weglassen der Säurekomponente das AMA und die diastereomeren ÄDA isoliert werden (siehe B.1.4.3. Tabelle 13, 14, 15 und C.4.-C.5).

Es wurden die in Tabelle 4, 5 und 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 4: racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4- bzw. 2,6- bzw. 3,4-dichlorphenyl)-Äthylendiamin (Gruppe A) - physikalisch-chemische Daten, Ausbeuten



Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	K	hRf**	Schmp. °C/LM	¹ HNMR: τ-Werte		¹ HNMR in	Ausbeute		
							H _{arom.}	H _α		ab:	c	a:b
<u>1</u>	2-Cl	4-Cl	CH ₃	02,22	88	95	250-4 MeOH	1,97-2,60 (m)	3,90 (s)	DCOOD	22:42	1:1,00
				00,13 LS 1	47 P	44 Q	185-6 MeOH	2,16-2,60 (m)	5,40 (s)			
				25,00	75	66	193-5 MeOH	1,60-2,53 (m)	4,14 (s)	CF ₃ COOD	18:32	1:1,25
<u>2</u>	2-Cl	4-Cl	C ₂ H ₅	01,92 LS 1	40 H	47 M	150-5 MeOH	1,70-2,84 (m)	3,87 (s)			
				100,0	74	59	128-32 Me ₂ CO	1,97-2,63 (m)	3,83 (s)	CF ₃ COOD	14:13	1:2,50
				11,10 LS 4	91 D	95 M	170-5 MeOH	1,87-2,57 (m)	4,10 (s)			
<u>3</u>	2-Cl	4-Cl	C ₃ H ₇	100,0*	85	55	115-32 MeOH-Et ₂ O	1,45-2,80 (m)	4,33 (s)	CDCl ₃	44:26	1:0,70
				50,00* LS 5	96 C	94 G	144-56 MeOH-Et ₂ O	1,45 (m)	4,47 (s)			
				25,00	83	42	260-3 MeOH	2,50 (m)	3,47 (s)	CF ₃ COOD	61:14	1:1,20
<u>4</u>	2-Cl	6-Cl	CH ₃	02,94 LS 1	76 E	85 M	215-20 MeOH	2,23 (m)	3,23 (s)			
				33,33	58	40	230-2 MeOH-Et ₂ O	2,47-2,70 (m)	3,50 (s)	CF ₃ COOD	9:11	1:0,02
				00,14 LS 1	88 D	97 L	195-200 EtOH-Et ₂ O	2,27 (m)	3,30 (s)			
<u>5</u>	2-Cl	6-Cl	C ₂ H ₅	33,33	75	47	215-21 EtOH-Et ₂ O	2,30-2,75 (m)	3,67 (s)	DCOOD	66:16	1:0,57
				03,57 LS 5	95 D	76 N	172-80 MeOH	2,25 (m)	3,43 (s)			
				333,0	82	48	210-8 CHCl ₃	2,53 (m)	3,85 (s)	CD ₃ OD	64:22	1:0,78
<u>6</u>	2-Cl	6-Cl	C ₄ H ₉	02,86 LS 7	94 D	87 N	168-74 MeOH	2,30 (m)	3,85 (s)			
				50,00	85	53	185-97 MeOH	1,95-2,70 (m)	4,44 (s)	DCOOD	44:20	1:1,32
				01,22 LS 9	96 C	86 G	212-20 MeOH	1,75-2,20 (m)	4,57 (s)			

Abkürzungen: a = racem-N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamin (racem-ADA), b = meso-ADA,

LS = Lösungsmittelsysteme (Zusammensetzung siehe Tab.9)

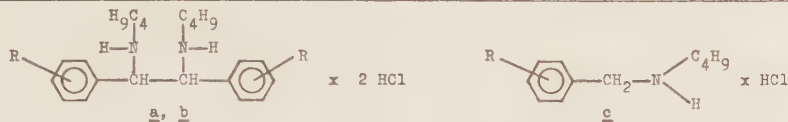
K = Verteilungskoeffizient berechnet aus experimenteller Kurve, siehe Tab. 8 und 10; Methode : siehe Experimenteller Teil, S.152

* K ermittelt durch einstufige Verteilung; Methode : siehe Experimenteller Teil, S.152

** Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254, Schichtdicke 0,25 mm (Art.5714) als Trägermaterial; Laufstrecke ca. 8,5 cm.

A-U = Fließmittelsysteme (Zusammensetzung siehe Experimenteller Teil, S.154)

Tabelle 5: racem- und meso-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin mit Ph-, CN-, C₂H₅O-, C₃H₇O-, C₄H₉O-, PhCH₂O-, (CH₃)₂N- und (C₂H₅)₂N- Ringsubstituenten (Gruppe B)-physikalisch-chemische Daten, Ausbeuten

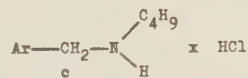
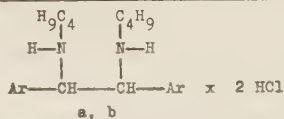


Verb. Nr.	R	K	hRf**			Schmp. °C/LM	¹ HNMR: τ-Werte		¹ HNMR in	Ausbeute		
							H _{arom.}	H _a		a:b	c	a:b
<u>10</u>	<u>a</u> 4-C ₆ H ₅	100,0*	82	35	48	130-3 Me ₂ CO	2,10-2,80 (m)	4,48 (s)	DCOOD	49:19	1:1,13	
		16,70* LS 1	92 A	59 H	64 M	205-10 MeOH	1,70-2,70 (m)	4,54 (s)				
<u>11</u>	<u>a</u> 4-CN	100,0	76	67	51	85-92* ¹⁾ MeOH	2,20 (m)	4,42 (s)	CF ₃ COOD	70:11	1:4,83 VA	1:1,36 VB
		03,33 LS 1	93 B	87 J	46 N	183-90 MeOH	1,80 (m)	4,20 (s)				
<u>12</u>	<u>a</u> 4-OC ₂ H ₅	33,33	92	46	81	109-14 EtOH-Et ₂ O	2,85 (m)	4,70 (s)	CDCl ₃	54:13	1:1,16	
		04,35 LS 5	88 E	63 J	54 S	189-92 MeOH-Et ₂ O	2,80 (m)	4,95 (s)				
<u>13</u>	<u>a</u> 4-OC ₃ H ₇	50,00	78	59	75	114-7 EtOH-Et ₂ O	2,90 (m)	4,87 (s)	CDCl ₃	46:27	1:0,92	
		06,67 LS 1	84 B	53 N	65 T	163-80 MeOH-Et ₂ O	2,77 (m)	5,00 (s)				
<u>14</u>	<u>a</u> 4-OC ₄ H ₉	100,0*	81	33	46	95-113 Me ₂ CO-Et ₂ O	2,83 (m)	4,72 (s)	d ₆ -DMSO	38:32	1:1,38	
		14,30* LS 1	88 D	54 H	32 R	145-70 EtOH-Et ₂ O	2,67 (m)	4,84 (s)				
<u>15</u>	<u>a</u> 3-OCH ₂ Ph	200,0*	97	60	61	175-8 ^{§)} DMF-Me ₂ CO-Et ₂ O	1,60-3,33 (m)	4,17 (s)	d ₆ -DMSO	27:33	Sp:27 VA	1:47 VB
		100,0* LS 5	87 B	83 I	52 R	135-55 MeOH	2,40-3,17 (m)	4,94 (s)				
<u>16</u>	<u>a</u> 4-OCH ₂ Ph	33,33*	79	28	50	95-7 Me ₂ CO	2,80 (m)	4,66 (s)	d ₆ -DMSO	64:08	1:1,80	
		06,25* LS 5	89 B	46 H	33 R	205-10 MeOH	2,60 (m)	4,78 (s)				
<u>17</u>	<u>b</u> 4-N(CH ₃) ₂	195,0*	88	26	41	175-80 H ₂ O	1,87 (m)	4,43 (s)	DCOOD	05:05	Sp:05 VA	Sp:19 VB
		LS 5	F	H	U							
<u>18</u>	<u>a</u> 4-N(C ₂ H ₅) ₂	00,22	79	38	72	183-91 MeOH	1,87 (m)	4,35 (s)	DCOOD	38:19	1:0,90	
		00,07 LS 1	69 E	31 H	87 U	128-35 EtOH	2,33 (m)	5,10 (s)				

Abkürzungen : siehe Tabelle 4. K: siehe Tabelle 11. VA/VD = Verfahren A bzw. B,

Sp = Spurenmenge, +) als Oxalat-Salz, §) als Dibenzoylweinsäure-Salz

Tabelle 6: racem- und meso-N,N'-Dibutyl-1,2-diaryl-äthylendiamin (Gruppe C) -
physikalisch-chemische Daten, Ausbeuten



Verb. Nr.	Ar	K	hRf**			Schmp. °C/LM	¹ HNMR: τ-Werte		¹ HNMR in	Ausbeute	
							H _{arom.}	H _α		ab: c	a:b
<u>19</u>	1-Naphthyl	25,00*	42	39	88	235-8 MeOH	1,24-3,35 (m)	3,75 (s)	CDCl ₃	27:16	1:2,38 VA
<u>b</u>		25,00* LS 1	57 H	33 K	83 T	220-2 EtOH-Et ₂ O	1,80-2,70 (m)	3,83 (s)		65:02	1:1,41 VB
<u>20</u>	2-Naphthyl	33,33*	84	35	45	150-5 MeOH-Et ₂ O	1,77-2,50 (m)	4,20 (s)	DCOOD	39:25	1:3,33 VA
<u>b</u>		33,33* LS 1	92 B	30 K	28 R	205-10 MeOH	1,37-2,50 (m)	4,27 (s)		65:12	1:1,50 VB
<u>22</u>	9-Phenanthryl	25,00*	68	75	59	245 Pyridin	0,33-2,88 (m)	3,34 (s)	CF ₃ COOD	38:Sp	1:1,11
<u>b</u>		12,50* LS 1	92 A	91 C	85 I	225-8 CHCl ₃	0,70-2,60 (m)	3,40 (s)			

Abkürzungen : siehe Tab. 4 und Tab. 5

1.2. Konfigurative Zuordnung

Die folgenden Kriterien wurden zur konfigurativen Zuordnung von ÄDA.2HCl in verschiedenen Arbeiten (4,93,94) benutzt.

1.2.1. Verteilungsverhalten

Einen relativ sicheren Hinweis auf die Konfiguration von ÄDA.2HCl liefert das unterschiedliche Verteilungsverhalten der Diastereomeren in LS CHCl₃/MeOH/HCl. Bei 28 in unserem Arbeitskreis untersuchten Diastereomerenpaaren, deren Konfiguration eindeutig durch ¹HNMR-Spektroskopie festzulegen war, weisen die Racemate die größeren Verteilungskoeffizienten auf. Die Ursachen dieses Phänomens werden ausführlich in Abschnitt B.1.4. diskutiert, ebenso die mit dem Verteilungsverhalten in enger Beziehung stehende, in der Regel schlechtere Löslichkeit der Mesoverbin-

dungen in protonischen und dipolaren aprotonischen Lösungsmitteln und die daraus resultierende Kristallisationsreihenfolge. Die Mesoverbindungen fallen in der Regel als 1. Fraktion an.

1.2.2. Dünnschichtchromatographie, hR_f -Werte

Bei der Trennung diastereomerer ÄDA $\cdot$ 2HCl auf Kieselgelplatten wurde bei Verwendung eines neutralen FS der Zusammensetzung Benzol/Methanol :: 90:10 Vol.-Teile in allen Fällen ein höherer hR_f -Wert der Mesoform festgestellt. In dem sauren FS der Zusammensetzung Äthylacetat/Chloroform/Ligroin/Eisessig:: 50:15:20:30 Vol.-Teile zeigte umgekehrt das Racemat den höheren hR_f -Wert. Eine Erklärung für dieses Phänomen wurde bisher nicht gegeben. Im Gegensatz zu den erklärbaren Gesetzmäßigkeiten, die bei der Verteilung der Diastereomeren auftreten, handelt es sich um eine rein empirisch ermittelte Regel, die keine sichere Zuordnung gestattet.

1.2.3. Schmelzpunkte

Es wurde in 32 von 40 Fällen beobachtet, daß die Schmelzpunkte der racem-ÄDA $\cdot$ 2HCl niedriger liegen als die der korrespondierenden Mesoverbindungen (4,24,94,95). Für den niedrigeren Schmp. (bzw. flüssigen Zustand) der Racemat-Base wurde eine intramolekulare H-Brückenbeziehung zwischen beiden sekundären Aminogruppen verantwortlich gemacht (96). Eine sichere Zuordnung der Diastereomeren aufgrund ihres Schmelzverhaltens ist nicht möglich.

1.2.4. Kinetische Verfahren

Diastereomere ÄDA können aufgrund der unterschiedlichen Hydrolysegeschwindigkeit ihrer Imidazolidine sterisch zugeordnet werden.

Bei den diastereomeren N,N'-Dibutyl-1,2-diaryl-äthylendiamin-dihydrochloriden, deren Konfiguration durch Trennung des Racemats in seine Antipoden bekannt war (97), zeigt das durch Umsetzung mit Paraformaldehyd aus dem Racemat gewonnene trans-4,5-Diphenyl-1,3-dibutyl-imidazolidin erwartungsgemäß eine geringere Hydrolysegeschwindigkeit, gemessen an der Freisetzung von CH_2O , als das der Mesoverbindung entsprechende cis-Imidazolidin. Ursache für die größere Hydrolysegeschwindigkeit des cis-Imidazolidins ist die durch sterische Behinderung der ekliptisch stehenden Phenylreste bedingte Spannung, die sich dem Ring mitteilt.

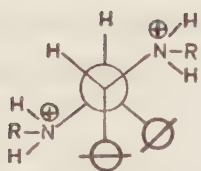
Die konfigurative Zuordnung von diastereomeren ÄDA.2HCl kann auch aufgrund der unterschiedlichen Ringbildungstendenz bei der Umsetzung mit CS_2 zu 4,5-Diphenyl-1,3-dialkyl-imidazolidin-2-thionen erfolgen. Die Reaktion kann IR-spektroskopisch aufgrund der abnehmenden Extinktion der NH-Bande verfolgt werden (93,94).

1.2.5. $^1\text{HNMR}$ -Spektroskopie

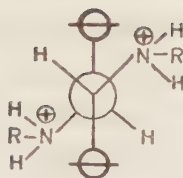
Diastereomere ÄDA.2HCl können $^1\text{HNMR}$ -spektroskopisch aufgrund der unterschiedlichen Wechselwirkung zwischen den aromatischen Ringen und den α -ständigen Wasserstoffatomen konfiguratativ zugeordnet werden.

Die Mesoverbindungen zeigen in Vergleich zu den Racemverbindungen eine diamagnetische Verschiebung von H_α und eine paramagnetische Verschiebung von H_{aromat} :

Die $^1\text{HNMR}$ -Spektren von racem- und meso-ÄDA.2HCl in d_4 -Methanol weisen im Temperaturbereich $+38$ bis -75°C keine Änderungen auf, was mit dem Vorliegen beider Isomere in nur einer (relativ stabilen) Konformation erklärt wird.



a = Racemat



b = Mesoform

Mit dieser Regel konnten bisher 20 Diastereomerenpaare zugeordnet werden. In einer Anzahl von Fällen, wo aufgrund raumerfüllender Substituenten (N-Alkyl- oder Ring-substituenten vorzugsweise in o-Stellung) eine sterische Behinderung eintritt, wird diese Regel durchbrochen. Diese Abweichungen sind mit einer Veränderung des Torsionswinkels und /oder einer Verdrehung der aromatischen Ringe um ihre Bindungsachse erklärbar. In diesen Fällen kann die sterische Zuordnung aufgrund der unterschiedlichen ^1H NMR-Spektren der zugehörigen Imidazolidine erfolgen. Die am C-Atom 2 stehenden H-Atome geben bei trans-4,5-Diaryl-1,3-dialkyl-imidazolidin (Derivat des Racemats) ein Singulett, bei cis-4,5-Diaryl-1,3-dialkyl-imidazolidin (Derivat der Mesoform) dagegen 2 Dubletts (98).

1.2.6. Ergebnisse

Nach der Regel - $K_{\text{racem}} > K_{\text{meso}}$, Löslichkeit im protonischen und dipolaren aprotonischen Solventien bei Racemat $>$ Mesoform und Kristallisationsfolge in den gleichen Lösungsmitteltypen

Mesoform: Fraktion 1, Racemform: Fraktion 2 - (siehe Abschnitt B.1.4.3.) lassen sich die Diastereomeren Nr. 3-, 5-9, 11-14, und 16-ab vorläufig zuordnen, wobei die angenommene Konfiguration von Nr. 3-, 8-9, 12-14 und 16-ab durch die ^1H NMR-Spektren der ADA.2HCl bestätigt wird. Die angenommene Konfiguration der Verbindungen Nr. 5-7, 11-ab läßt sich durch die ^1H NMR-Spektren

von ÄDA.2HCl nicht absichern; hier treten aufgrund von raumerfüllenden Substituenten Abweichungen von der geforderten Bandenverschiebung auf, die weitere $^1\text{HNMR}$ -spektroskopische Untersuchungen erforderlich machen.

Die Diastereomeren 1-ab und 18-ab mit $K_{\text{racem}} > K_{\text{meso}}$ aber Löslichkeit_{racem} < Löslichkeit_{meso} und Racemat: Fraktion 1, Mesoform: Fraktion 2 wurden nur aufgrund des Verteilungsverhaltens zugeordnet. Das abweichende Löslichkeits- und Kristallisationsverhalten dieser Verbindungen wird ausführlich in Abschnitt B.1.4.3. besprochen. Die angenommene Konfiguration von 1-ab und 18-ab wird durch die $^1\text{HNMR}$ -Spektren der ÄDA.2HCl nicht abgesichert, es sind weitere spektroskopische Untersuchungen erforderlich.

Nicht zuordnen lassen sich durch Verteilungsverhalten, Löslichkeit und Kristallisationsfolge die sehr lipophilen Diastereomerenpaare 4-, 10-, 15-, 19-20 und 22-ab. Aufgrund der $^1\text{HNMR}$ -Spektren von ÄDA.2HCl kann jedoch die Konfiguration von 4-, 10-, 15^{*}-, 19-20 ab festgelegt werden.

Bei dem Diastereomerenpaar 2-ab wird durch Verteilungsverhalten, Löslichkeit und Kristallisationsfolge ein anderes Ergebnis als durch $^1\text{HNMR}$ -Spektroskopie erhalten.

17, bei dem nur ein Diastereomer anfiel, wurde nicht zugeordnet. Bei den ungeklärten Fällen Nr. 1-2, 5-7, 11-, 17-18 und 22-ab soll in späteren Untersuchungen eine sterische Zuordnung durch $^1\text{HNMR}$ -spektroskopisches Vermessen der entsprechenden Imidazolidine erfolgen.

* Für die $^1\text{HNMR}$ -spektroskopischen Messungen wurden aus technischen Gründen verschiedene Lösungsmittel und verschiedene Salze verwendet. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist bei 15 eine praktisch ausschließliche Bildung von Mesoprodukt anzunehmen.

Der Vergleich der Schmp. von ÄDA.2HCl auf Basis der vorläufigen sterischen Zuordnung ergibt eine Abweichung von der Regel Schmp. meso-ÄDA.2HCl > Schmp. racem-ÄDA.2HCl bei den Diastereomerenpaaren 1-2, 5-8, 18-19 und 22-ab. Die Schmp. der Paare 11-ab und 15-ab konnten nicht verglichen werden, da 11a und 15a als Oxalat bzw. Dibenzoylweinsäure Salze gewonnen wurden.

Aus den hRf-Werten in den FS A-U ließen sich keine Gesetzmäßigkeiten ableiten, wie sie von Hoffmann (4) festgestellt wurden.

1.3. Produktzusammensetzung, Nebenprodukte

Nach Untersuchungen unseres Arbeitskreises (4,94,99) an 39 Benzaldehyd-alkyliminen mit verschiedenartigen N-Alkylresten und Ringsubstituenten liegen bei Verfahren A die ÄDA-Ausbeuten zwischen 40 und 87%. Die als Nebenprodukte anfallenden AMA entstehen in Ausbeuten zwischen 10 und 20%. Keine oder nur eine geringe Bildung von AMA beobachtet man jedoch bei Verbindungen mit N-Alkylresten, die in α -Stellung zum Stickstoff durch 1 oder 2 CH_3 -Gruppen substituiert sind. Mit Verfahren B werden vergleichbare ÄDA-Ausbeuten erzielt; AMA entstehen dagegen nur in Spuren ($<1\%$).

In dieser Arbeit ist eine analoge Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung der ÄDA:AMA - und Racem (a):Meso(b)-Zusammensetzung durch Strukturparameter nur mit Vorbehalt möglich, da die Auftrennung der Reaktionsgemische durch präparative Methoden (fraktionierte Kristallisation) erfolgte.

Verbindungsgruppe A

Die überwiegende Zahl der Chlor-substituierten ÄDA werden nach Verfahren A in geringerer Ausbeute (60%) erhalten (1-4, 6- und 9-ab). Die Anwesenheit der beiden Cl-Atome im Benzolring führt

hier zu Nebenreaktionen, die als Ursache der erniedrigten ÄDA-Bildung anzusehen sind. So entstehen beispielsweise im Falle der Umsetzung von 2,6-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin ca. 9% racem-ÄDA (6a), Spuren meso-ÄDA (6b) und 27% Nebenprodukt (6d). An Nebenprodukten konnten 1-Methyl- (1d) und 1-Äthyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin (2d) und 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlorindol (6d) festgestellt werden (siehe B.1.3.1.1. und B.1.3.1.2.). Bei den meisten Umsetzungen werden beide Diastereomere in annähernd gleichen Mengen gebildet (1-5, 8-9 ab). Versuche mit Verfahren B wurden nicht durchgeführt.

Verbindungsgruppe B

Auch in der Verbindungsgruppe B werden nach Verfahren A z.T. erheblich geringere ÄDA-Ausbeuten (54%) erzielt (10-, 12-15, 17-18 ab). In 5 von 9 Fällen bilden sich beide Diastereomere in etwa gleichen Mengen (10-, 12-14, 18-ab).

Bei der Umsetzung von 4-Cyanbenzaldehyd-butylinin erhält man nach Verfahren A ein Racem/Meso-Verhältnis 1:4,8, nach Verfahren B ein solches von 1:1,1. Als Nebenprodukt wurde bei Verfahren B 4-Cyanbenzoesäure (11d) (8%) isoliert.

Die Umsetzung von 3-Benzoyloxybenzaldehyd-butylinin führt praktisch ausschließlich zur Mesoform. Anscheinend ist hier die Radikalkombination zum Racemat so behindert, daß nur mehr die Bildung der sterisch günstigeren Mesoform (zentrosymmetrische Anordnung der Liganden) möglich ist (siehe A.2.4.2.5. und A.2.4.2.6.1.).

In Zusammenhang damit steht die relativ hohe Ausbeute an N-Butyl-3-benzyloxybenzylamin. Die geringe Geschwindigkeit der Kuppelungsreaktion bringt hier die Radikaldisproportionierung stärker

ins Spiel. Im Falle der 4-Benzoyloxy-Verbindung (16) ist eine Verknüpfung der Radikale zur Racemform (16a) wieder möglich, doch beobachtet man auch hier noch eine Bevorzugung der Mesoform (16b). Die Reduktion von 4-Dimethylaminobenzaldehyd-butylimin liefert nach beiden Verfahren (A und B) in schlechter Ausbeute ausschließlich die Mesoform (17b). Als Nebenprodukte beobachtet man 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-stilben (17d) und 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-benzil (17e) (siehe B.1.3.1.3.).

Verbindungsgruppe C

Bei der Synthese von ADA mit Naphthylresten in 1,2-Position (19 und 20) ist eine bevorzugte Bildung der sterisch begünstigten Mesoform erkennbar.

Aus Anthracen-9-carbaldehyd-butylimin ist selbst die Bildung der Mesoform nicht mehr möglich, hier findet man im Reaktionsprodukt ausschließlich N-Butyl-(9)-anthracylmethylamin (21c). ADA mit 1,2-ständigen Phenanthrenresten sind dagegen wieder herstellbar.

1.3.1. Strukturaufklärung der Nebenprodukte

1.3.1.1. 1-Alkyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridine

Bei der Reduktion von 2,4-Dichlorbenzaldehyd-methylimin mit aktiviertem Al kristallisiert nach der Abtrennung von 1abc in Eisessig eine farblose Substanz (1d, Ausbeute: 8% d.Th.) aus. Sie zeigt einen Schmp. von 190-1°C, hRf-Werte von 97 (FS: A) und 96 (FS: B) und ist sehr gut in CCl₄, CHCl₃, Me₂CO und Et₂O (etwa 1 T. in 4 T. Lösungsmittel), aber weniger als 5% in MeOH löslich. Die Umsetzung der Verbindung mit konz.HCl führt zu keiner Salz-bildung.

Die Elementaranalyse und das Molekulargewicht (Molekularzusammensetzung)(Molekülpeak m/e 345)ergeben die Summenformel C₁₅H₁₁Cl₄N.

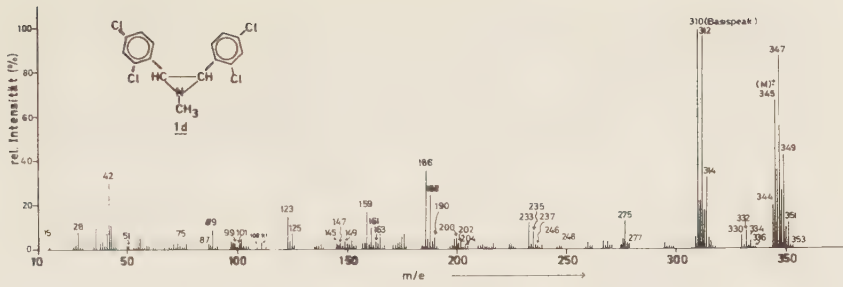
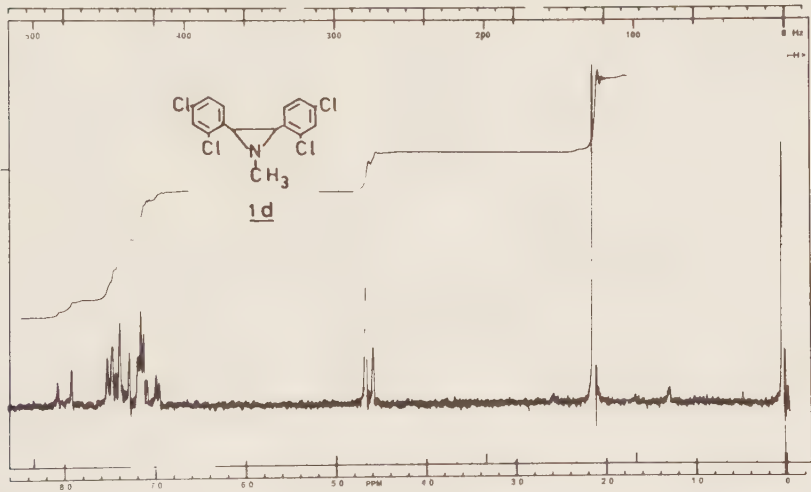
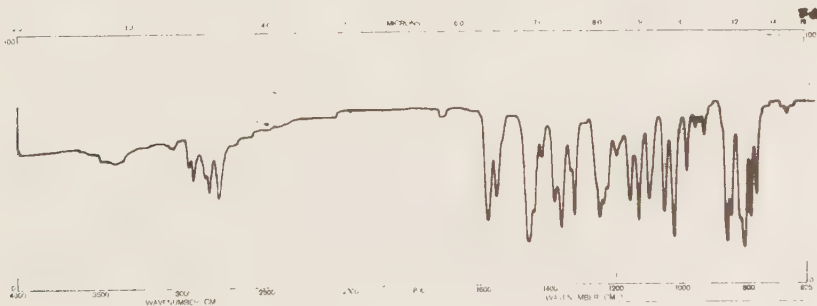
Der Molekülpeak bei m/e 345 und die 4 folgenden peaks bei m/e 347, 349, 351 und 353 (Intensitätsverhältnis: 129,4:63,2:17,7:2,1; siehe Abb.1: MS und Fragmentierungsschema 2) bestätigen die Anwesenheit von 4 Cl-Atomen im Molekül (berechnetes Intensitätsverhältnis: 131,0:63,9:14,0:1,15).

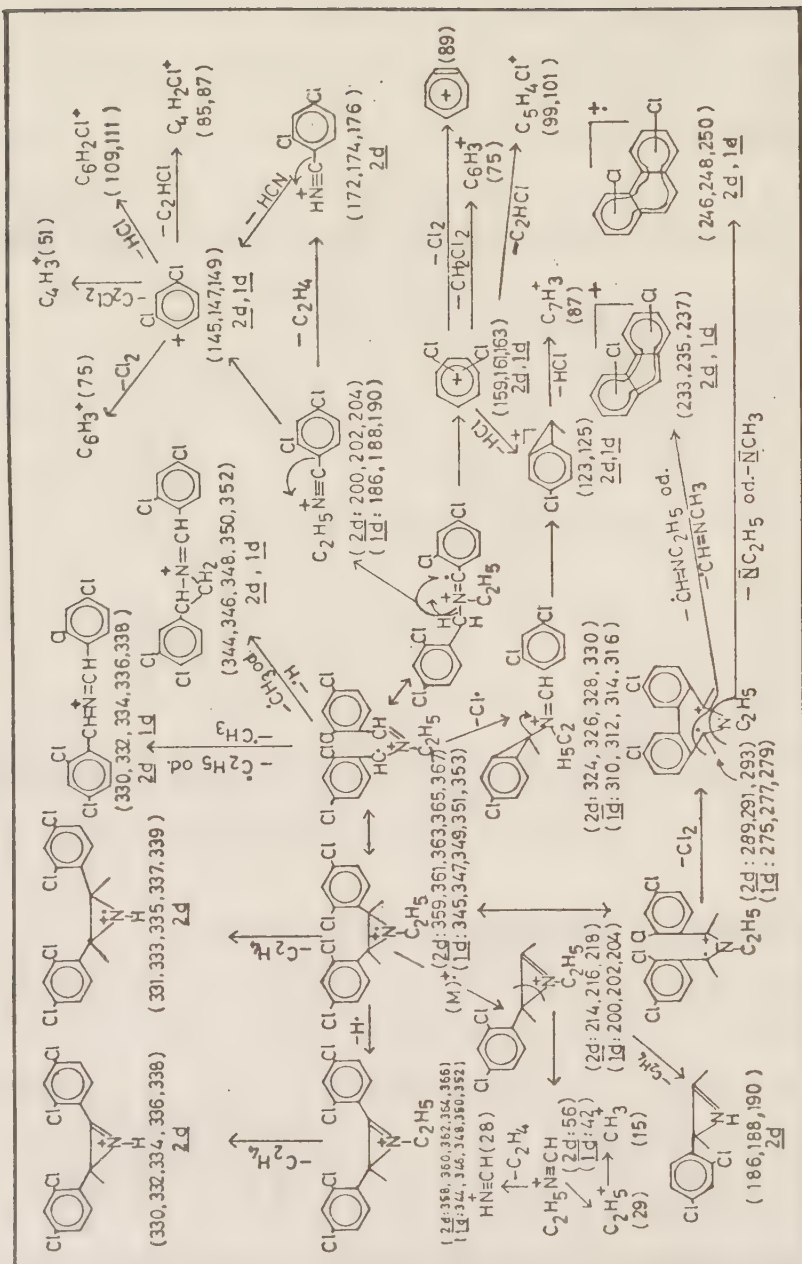
Die ungerade Massenzahl 345 steht in Übereinstimmung mit 1 N-Atom im Molekül. Das $^1\text{HNMR}$ -Spektrum zeigt ein Multiplett bei τ 1,94-3,1 (6 arom.H) und ein Singulett bei τ 7,9 (CH_3), entsprechend zwei 2,4-Dichlorphenyl- und einer N-Methyl-Gruppe (siehe Abb.2: $^1\text{HNMR}$ -Spektrum). Im Massenspektrum finden sich Fragmente bei m/e 28, 29 und 42, die auf eine N-CH_3 -Gruppe hinweisen. Dies wird auch durch IR-Absorption zwischen $2970\text{--}2790\text{ cm}^{-1}$ (siehe Abb.3: IR-Spektrum) bestätigt (100,101).

Die beiden noch nicht zugeordneten H-Atome geben im $^1\text{HNMR}$ -Spektrum 2 Singuletts bei τ 5,37 und τ 5,43, die zueinander etwa im Verhältnis 3:1 stehen. Die experimentellen Daten sprechen für das Vorliegen von 1-Methyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin, das sich durch Eliminierung von Methylamin aus N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamin gebildet hat (siehe Schema 3).

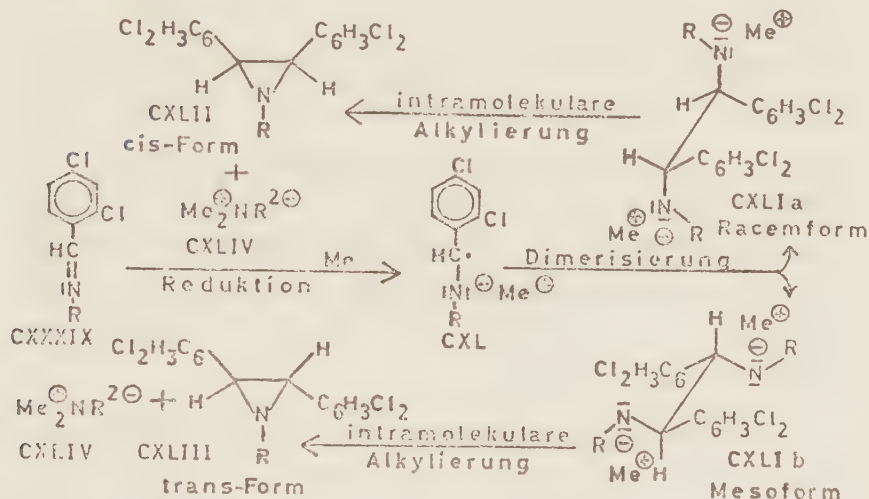
Im Massenspektrum findet man einen Peak bei M^+-15 mit der gleichen Isotopenverteilung wie im Falle des Molekülpeaks (m/e 332, 334 und 336), der auf ein N-Demethylierungsprodukt paßt.

1-Methyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin kann in cis- und trans-Isomeren auftreten, die sich durch die Signallagen ihrer 2,3-ständigen H-Atome im $^1\text{HNMR}$ -Spektrum unterscheiden sollten. Bei langsamer Inversion am N sind für die trans-Verbindung ein AB-Spektrum, für die cis-Verbindung dagegen 2 gleichgroße Singu-

Abbildung 1: Massenspektrum von 1dAbbildung 2: ¹H NMR-Spektrum von 1d in CCl₄Abbildung 3: IR-Spektrum von 1d



letts zu erwarten*. Für den Fall der schnellen Inversion sollten die cis- und trans-Verbindung je 1 Singulett zeigen. Daraus ergibt sich, daß im vorliegenden Fall die rasch invertierende cis- und trans-Verbindung nebeneinander vorliegen.



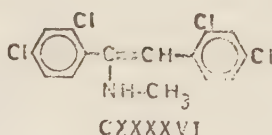
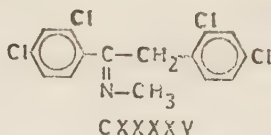
Schema 3: Mechanismus bei der Entstehung von Aziridinen

Die Inversionsgeschwindigkeit ist bei 1-Alkylaziridinen mit raumerfüllenden Substituenten in 2,3-Position stark erhöht (102). Die rasche Inversion führt weiterhin dazu, daß auch für die cis-Verbindung nur ein N-CH₃-Signal beobachtet wird, das anscheinend mit dem der trans-Verbindung zusammenfällt.

Als weitere Strukturen sind für **1d** die zu einander tautomeren Verbindungen 2,2',4,4'-Tetrachlordesoxybenzoin-methylimin(CXXXXV)

* Es kann sich auch nicht um eine ungleiche Verteilung der Invertomeren bei der cis-Verbindung handeln, da in diesem Fall auch die Methylgruppe aufgespalten sein müßte.

und 2,2',4,4'-Tetrachlorstilben-methylamin (CXXXXVI) zu diskutieren.

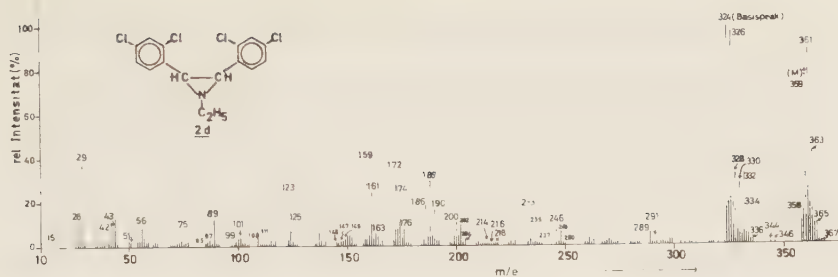
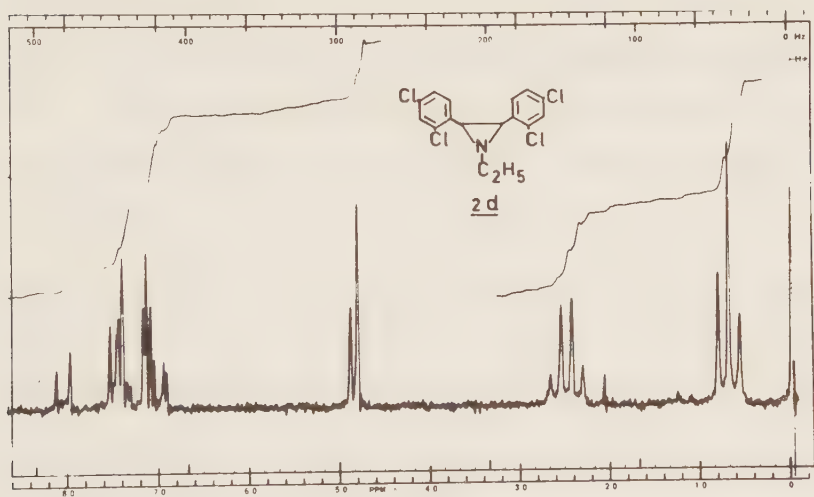


Das $^1\text{HNMR}$ -Spektrum läßt bei CXXXXV für die beiden in Nachbarschaft zur C=N-Gruppe befindlichen H-Atome (α -H) ein Singulett erwarten. Beim Vorliegen von zwei Isomeren mit syn- bzw. anti-ständiger N-CH₃-Gruppe ist jedoch mit zwei α -H- und zwei CH₃-Signalen zu rechnen. Für die α -H-Atome werden tatsächlich 2, für die CH₃-Gruppe jedoch nur 1 Signal gefunden. Gegen das Vorliegen von CXXXXV spricht auch das Fehlen einer Iminbande bei 1650 cm^{-1} im IR-Spektrum.

Im Falle von CXXXXVI sind ebenfalls bei Vorliegen von cis-,trans-Isomeren für das C-ständige H-Atom 2 Signale im $^1\text{HNMR}$ -Spektrum zu erwarten. Das $^1\text{HNMR}$ -Spektrum schließt ein cis-,trans-CXXXXVI-Gemisch aus, da kein Signal für eine NH-Gruppe, aber 2 Signale für C-ständige H-Atome feststellbar sind, die 2H entsprechen. Gegen das Vorliegen von CXXXXVI spricht auch das Fehlen der Bande für eine mit Ph konjugierte C=C-Gruppierung bei 1625 cm^{-1} im IR-Spektrum.

Eliminierungsprodukte vom Typ CXXXXV und CXXXXVI wurden in unserem Arbeitskreis bei Äthylendiaminen festgestellt (103).

Auch aus dem Reaktionsgemisch der 2,4-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin-Hydrodimerisierung konnte nach Abtrennung von 2abc durch Umkristallisieren mit MeOH das homologe Produkt 1-Äthyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin erhalten werden. Es ist eine farblose kristalline Substanz, die bei $142\text{--}5^\circ\text{C}$ schmilzt und gut

Abbildung 4: Massenspektrum von **2d**Abbildung 5: ^1H NMR-Spektrum von **2d** in CCl_4 Abbildung 6: IR-Spektrum von **2d**

in CCl_4 , CHCl_3 , Me_2CO und Et_2O aber nur zu etwa 5% in MeOH, Eisessig und Ameisensäure löslich ist. Die 1d-analoge Struktur ergibt sich aus der Elementaranalyse und aus den ^1H NMR-, IR-, UV- und Massen-Spektren, die denen von 1d ähnlich sind (siehe Abb.4: MS, 5: ^1H NMR-Spektrum, 6: IR-Spektrum und Schema 2).

Die Bildung von Aziridinen aus Äthylendiaminen ist ebenso wie die aus 2-Amino-alkoholen bisher nicht beschrieben. Sie ist im vorliegenden Fall anscheinend aufgrund der Positivierung der beiden $-\text{CH} \leftarrow$ -Gruppierungen (eine Folge der 2,4-Dichlorphenyl-Reste)* möglich, während im Normalfall nur eine Eliminierung unter Bildung von CXXXXV und CXXXXVI zu beobachten ist.

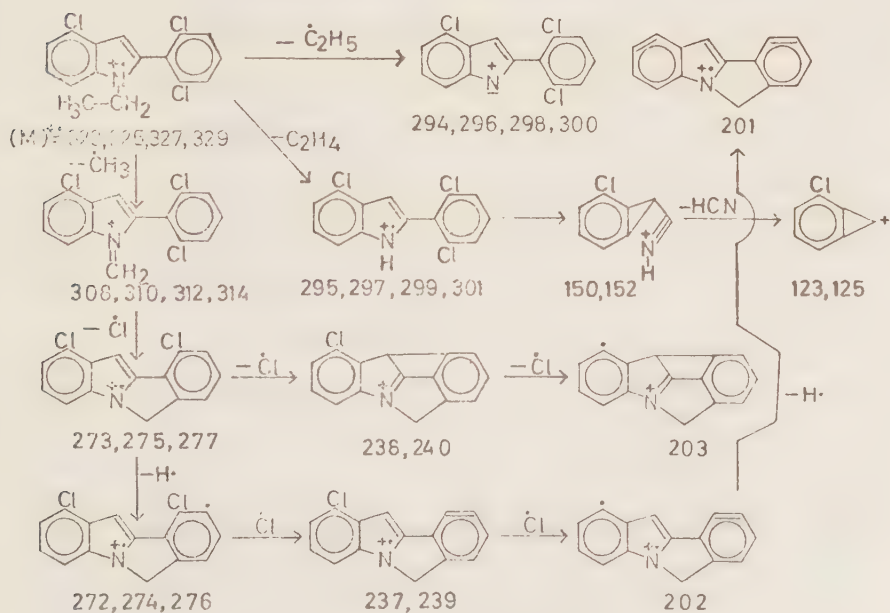
Wahrscheinlich erfolgt die intramolekulare Alkylierung auf der Stufe des ADA-Dianions (siehe Schema 3), das als Zwischenprodukt bei der Hydrodimerisierung des Aldimylradikalanions anfällt. Die Reaktion ist streng stereospezifisch; aus der Racemform (1a) bildet sich das cis-1-Methyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin (CXXXXII), aus der Mesoform (1b) trans-1-Methyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin (CXXXXIII). Die Cyclisierung ist nur dann möglich, wenn die an der Reaktion beteiligten 4 Zentren N-C-C-N in einer Ebene liegen und die beiden RNH-Gruppen in trans-planarer Konformation zueinander stehen.

Bei der Umsetzung von 2,6-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin, hier konnte kein Aziridin-Derivate isoliert werden, ist aufgrund der beiden o-ständigen Cl-Atome die Einstellung einer transplanaren Konformation vermutlich zumindestens im Falle der Racemform behindert. Man findet statt dessen als Nebenreaktion die Bildung von 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol (siehe B.1.3.1.2).

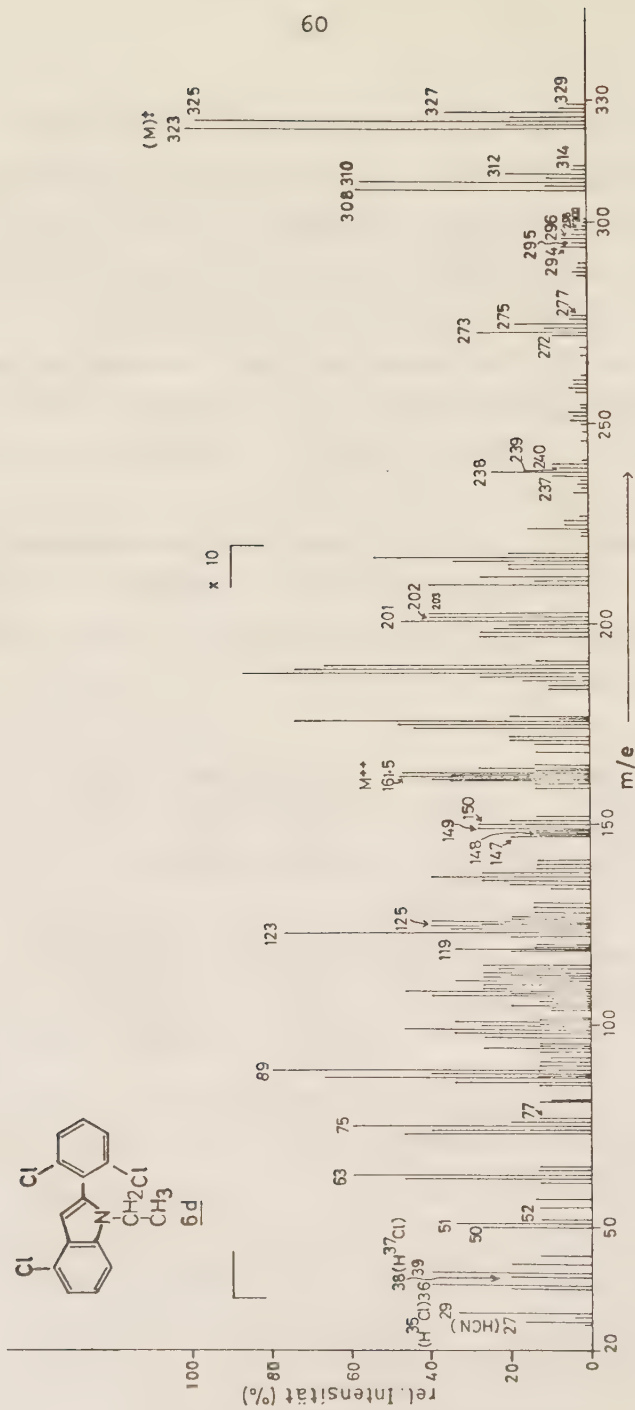
* In Übereinstimmung mit dieser Annahme steht die Verschiebung der α -H-Signale im ^1H NMR-Spektrum zu tieferem Feld, verglichen mit den unsubstituierten ADA.

1.3.1.2. 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol

Bei der Reduktion von 2,6-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin mit aktiviertem Al kann nach Abtrennung der dimeren (6ab) und monomeren (6c) Reduktionsprodukte aus der Mutterlauge eine weitere gelbgefärbte kristalline Substanz (6d, Ausbeute: 27% d.Th.) vom Schmp. 109-11°C (CCl₄) gewonnen werden. Aus dem Massenspektrum (Massenpeak m/e 323) und der Elementaranalyse ergibt sich die Summenformel C₁₆H₁₂Cl₃N. 6d ist in verd.HCl unlöslich, es bildet kein Hydrochlorid. Der Molekülpeak bei m/e 323 und die 3 folgenden Peaks bei m/e 325, 327 und 329 (Intensitätsverhältnis: 97,3:34,9:4,71; siehe Abb. 7: MS, und Schema 4) weisen ebenfalls auf 3 Cl-Atome im Molekül hin (berechnetes Intensitätsverhältnis: 99,8:31,9:3,47).



Schema 4: Fragmentierung von 6d

Abbildung 7: Massenspektrum von 6d

Bei 6d handelt es sich um eine Verbindung, die durch Abspaltung von $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ aus 6ab gebildet wird. Entsprechend dem Molekulargewicht 81 von $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ unterscheidet sich 6d von 6ab um 81 Masseneinheiten. Aus dem Reaktionsgemisch konnte $\text{EtNH}_2 \cdot \text{HCl}$ isoliert werden.

Im Massenspektrum finden sich 2 Peaks bei $M^+ - 15$ und $M^+ - 29$ mit gleicher Isotopenverteilung wie im Falle des Molekülpeaks. Die beiden Bruchstücke enthalten jeweils 3 Cl-Atome, sie entstehen aus dem Molekülion durch Verlust von $\text{CH}_3 \cdot$ bzw. von $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot$. Die Abspaltung eines CH_3 -Radikals ist erleichtert, wenn dieses in β -Stellung zu einem Heteroatom [hier N mit ungepaartem Elektron und positiver Ladung (104a)] steht. (Hinweis auf eine N-Et-Gruppe).

Das ^1H NMR-Spektrum (Abb. 8) zeigt ein Multipllett bei $\tau 2,47-3,03$ (6 arom.H), ein Triplet und Quadruplett bei $\tau 8,79$ und $\tau 6,10$ mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz (C_2H_5) sowie ein Singulett bei $\tau 3,46$ ($=\text{CH}-$).

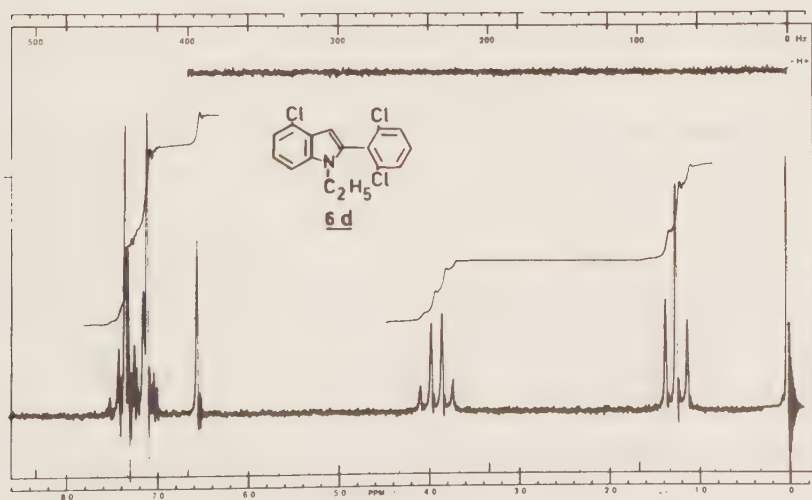


Abbildung 8: ^1H NMR-Spektrum von 6d in CCl_4

Die geringe Basizität des Stickstoffs, das Fehlen der charakteristischen **NH-Valenzschwingung** im Bereich $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ (Abb. 9) und der Verlust eines Cl-Atoms beweisen die Substitution in einem der beiden Benzolringe durch RNHC_2H_5 , die zur Bildung eines Indolinderivats führt. Durch Eliminierung von EtNH_2 geht dieses in das entsprechende Indol-derivat über. Das Signal bei $\tau 3,46$ ist dem 3-ständigen H-Atom im Indolring zuzuordnen.

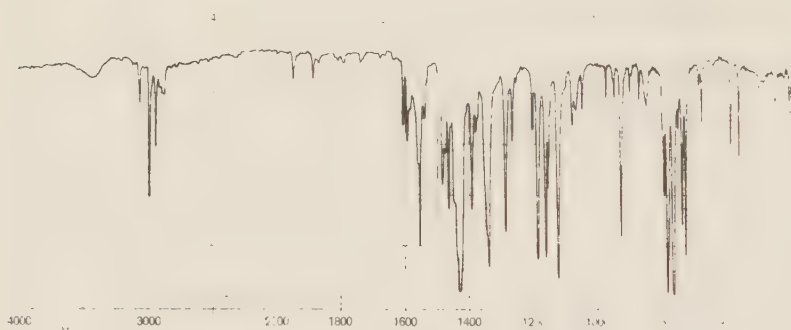


Abbildung 9: IR-Spektrum von 6d

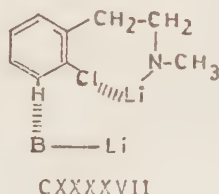
Damit ergibt sich für 6d die Struktur eines 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol. Die Verbindung ist nicht beschrieben. Die Indolstruktur von 6d wird auch durch zahlreiche Halbmassen-Peaks (doppelt geladene Ionen), die zu Ionen mit ungerader Massenzahl in höherem Massenbereich korrespondieren, gestützt (104bcd). Diese sind charakteristisch für mehrcyclische aromatische Verbindungen, die ein Stickstoffatom als Ringglied enthalten. Bei m/e 115 wird ein Ion gefunden, das für Alkylsubstituierte Indole charakteristisch sein soll (104b). Sein Bildungsmechanismus ist unbekannt (104b). Typisch ist ferner für das Vorliegen einer Indol-Struktur der beobachtete Zerfall eines Bruchstückes (m/e 150) unter Abspaltung von HCN (m/e 27) (104e).

Eine Reihe von Peaks bei m/e 91, 89, 77, 63, 52, 51, 50 und 39 bestätigt ferner die Anwesenheit eines Phenylrestes.

Bei der Bildung von 6d handelt es sich um eine intramolekulare nucleophile aromatische Substitution, die sich unter Schließung eines Fünfrings vollzieht. Sie entspricht der von R.Huisgen (105) beschriebenen Synthese von N-Methyl-indolin aus den N-Li-Derivaten von Methyl-[2-(o- bzw. m-chlorphenyl)-äthyl]amin (CXXXXVII). Diese erfolgt in einer Zweistufenreaktion:

- 1) Elimination von HCl unter Bildung des Arins (geschwindigkeitsbestimmender Schritt)
- 2) Intramolekulare Addition des Nucleophils an das intermediäre Arin unter Bildung des Indolinderivats.

Für die Bildung des Arins aus o-Halogen-Verbindungen wird der Übergangszustand CXXXXVII diskutiert (105).

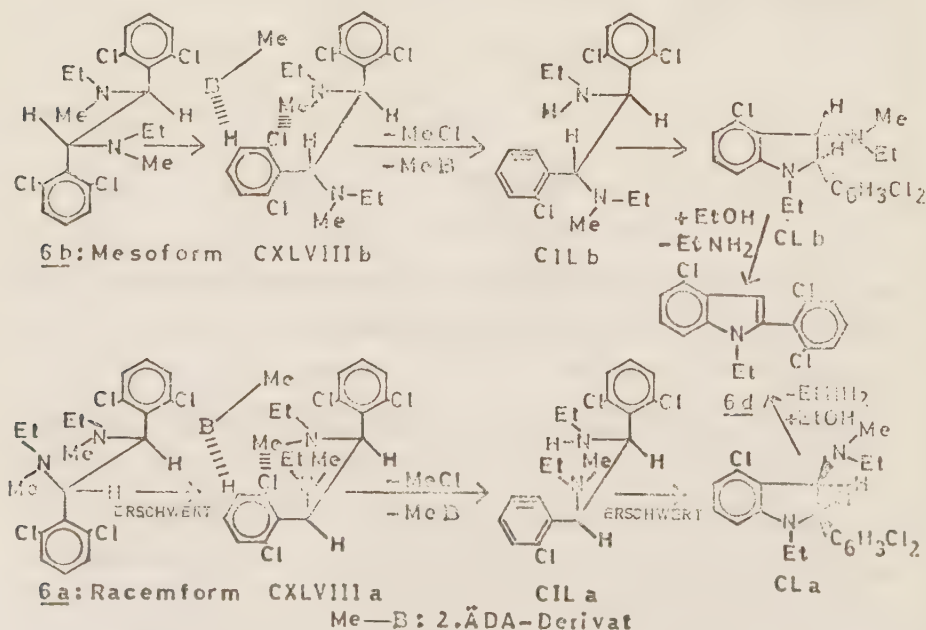


Bei dieser Mehrzentrenreaktion erfolgt die Ablösung von H^+ durch ein 2. Molekül (Li-B) unter intramolekularer Mithilfe der N-Li-Bindung.

Es wurden schon früher bei der Reduktion von 2-Brom- bzw. 3-Jodbenzaldehyd-butylinin mit aktiviertem Al erhebliche Mengen an Nebenprodukten unbekannter Zusammensetzung festgestellt, sie wurden jedoch nicht weiter untersucht (4). Bei solche Hydrodimetallisierungsreaktionen mit Metallen als Reduktionsmittel treten intermediär die Metallamide der ÄDA auf, die im Falle von Verbindungen mit Halogen-substituierten Arylresten zu intramole -

kularen nucleophilen Reaktionen befähigt sein dürften.

Es ergibt sich für die Bildung von 6d damit folgender Mechanismus (siehe Schema 5): Die Bildung von 6d verläuft stereospezifisch. Das zeigt die bevorzugte Umsetzung von 6b, das im Reaktionsprodukt nur mehr in Spuren zu finden ist. Die Einstellung der für die komplexartige Bindung von Cl an Me erforderlichen optimalen Konstellation ist bei 6b leichter als bei 6a möglich, wo Aryl- und Aminreste in räumliche Nähe geraten. Ebenfalls erschwert ist bei 6a die cyclisierende Addition der sekundären Aminogruppe an die C≡C-Bindung, da sie zu cis-ständigen Aryl- und Alkylaminogruppen führt. Die nachfolgende Abspaltung von EtNH₂ aus dem Indolinderivat, die 6d liefert, ist aufgrund der damit verbundenen Aromatisierung energetisch begünstigt.



Schema 5: Mechanismus bei der Bildung von 6d

1.3.1.3. 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-stilben und
4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-benzil

Bei der Hydrodimerisierung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd-butylimin mit aktiviertem Al fallen 2 Nebenprodukte, 17d (Schmp. 268-9°C, Ausbeute: 4% d.Th.) und 17e (Schmp. 203-7°C, Ausbeute : 2% d.Th.) an.

Im Falle von 17d handelt es sich um cis-4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-stilben [Schmp. 253-4°C(106), 260°C (107), 257-8°C(108), 253°C (109)]. Die Struktur von 17d ergibt sich aufgrund folgender Daten:

Der Molekülpeak bei m/e 266, die Isotopenpeaks bei $M^+ + 1$ und $M^+ + 2$ mit den Intensitäten von 20 und 2% (Ber.: 20,56 und 1,90%), sowie die Elementaranalyse ergeben die Summenformel $C_{18}H_{22}N_2$. Im Massenspektrum finden sich die für Stilbene charakteristischen Ionen m/e 165, 152, M-1, M-15, 102, 89 und 76 (110) (siehe Abb. 10 und Schema 6). Die Absorption bei 3017-2800 cm^{-1} (M) und

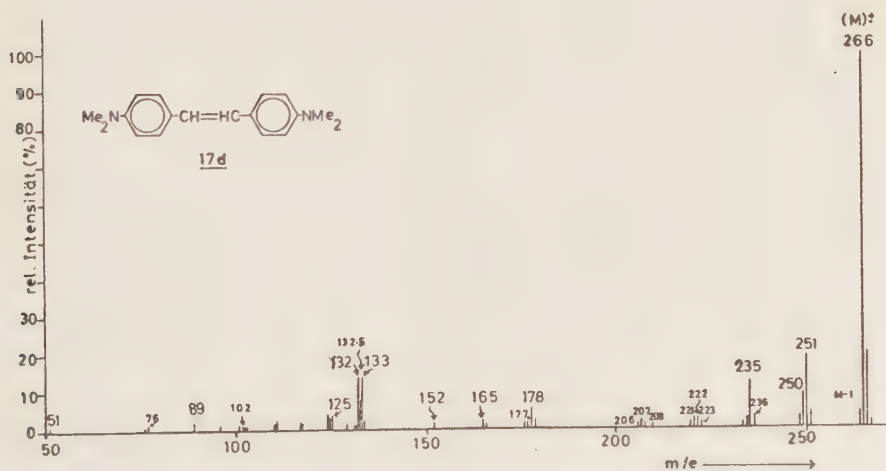
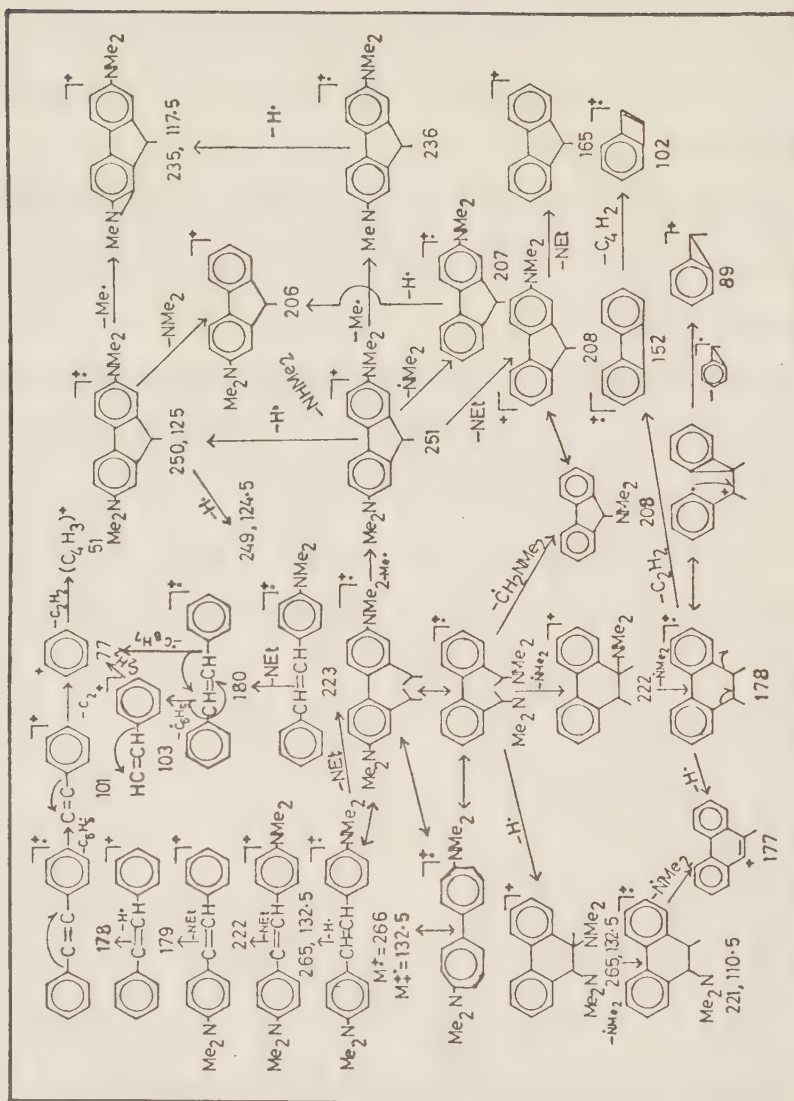


Abbildung 10: Massenspektrum von 17d

Scheme 6: Fragmentierung von 17d



1605 cm^{-1} (S) bestätigt die Anwesenheit von $\text{Me}_2\text{N-}$ bzw. $-\text{C}=\text{C}-$ Strukturen im Molekül (siehe Abb.11). Ferner findet sich eine Absorptionsbände bei 816 cm^{-1} , die für diese Verbindung charakteristisch ist (111).

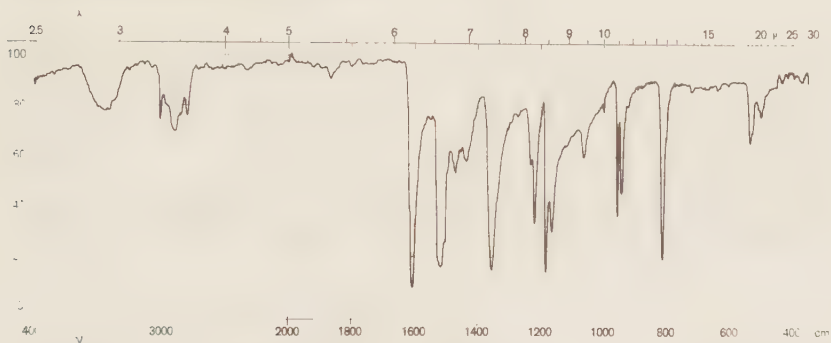


Abbildung 11: IR-Spektrum von 17d

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet sich eine Signalgruppe vom AA'BB'-Typ bei τ 2,20(8 arom.H), ein Dublett bei τ 6,47(4Me) und ein Singulett bei τ 2,60($-\text{CH}=\text{CH}-$). Es handelt sich bei 17d um die cis-Verbindung (siehe Abb. 12) (112).

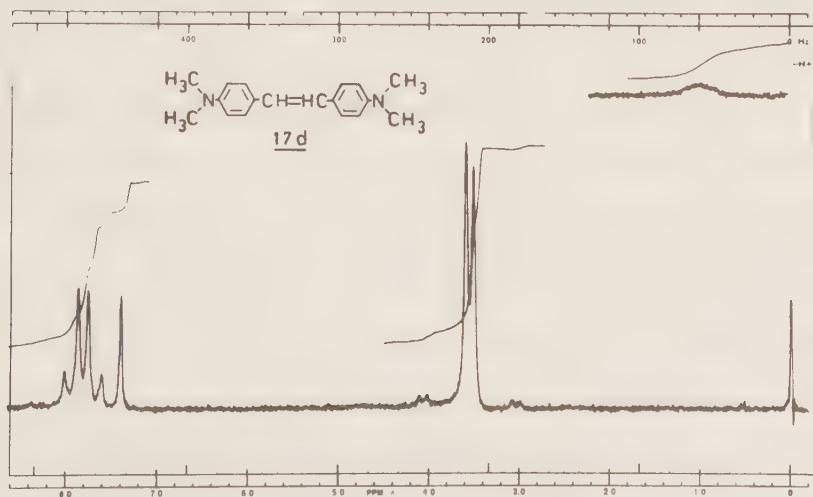
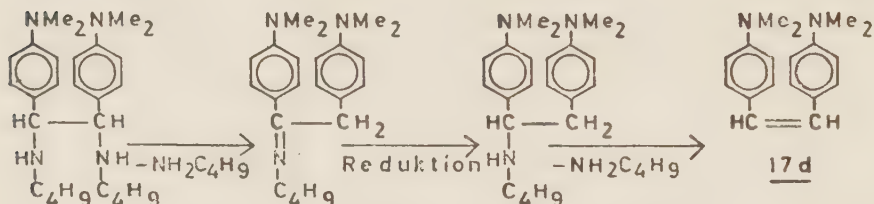


Abbildung 12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 17d in CF_3COOH

Auch das UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 230, 365 nm) deutet auf das Vorliegen eines cis-Stilbenderivats hin (113).

Vermutlich entsteht die Verbindung nach folgendem Schema:



Bei 17e handelt es sich um 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-benzil.

Die Struktur von 17e wurde wie folgt ermittelt:

Aus dem Molekülpeak bei m/e 296 und der Elementaranalyse errechnet sich die Summenformel $C_{18}H_{20}N_2O_2$.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet man lediglich eine Signalgruppe vom AA'BB'-Typ bei τ 2,73 (8 arom.H) und ein Singulett bei τ 6,93 (4Me) entsprechend zwei 4-Dimethylaminophenyl-Reste (siehe Abb. 13). Die beiden Ringe sind gemäß der Elementaranalyse durch ein C_2O_2 -Glied verknüpft. Auf ein Brückenglied der Formel $-\text{CO}-\text{CO}-$ weisen das IR-Spektrum [CO-Banden bei 1631 cm^{-1} (S) und 1562 cm^{-1} (S)] (Abb. 14) und das Massenspektrum (Abb. 15) hin. Im Massenspektrum findet man als Basispeak das M/2-Ion (m/e 148) ($-\text{CO}\{\text{CO}-$, Bildung von $\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{O}^+$), das unter CO- und anschließend unter $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ -Verlust in die Ionen 120 ($\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4^+$) und 77 (C_6H_5^+) übergeht. Der Übergang $\text{M}/2 \rightarrow 120$ wird durch das Auftreten eines metastabilen Ions bei m/e 97,3 (Ber.: 97,30) gestützt; es korrespondiert mit diesem Zerfall:

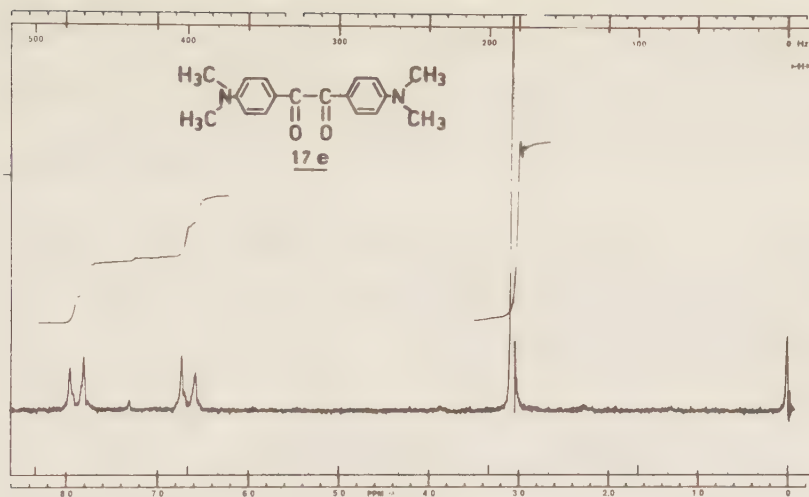


Abbildung 13: ¹H NMR-Spektrum von **17e** in CDCl₃

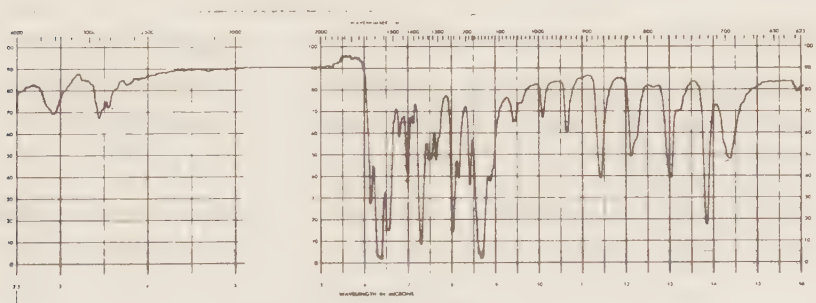


Abbildung 14: IR-Spektrum von **17e**

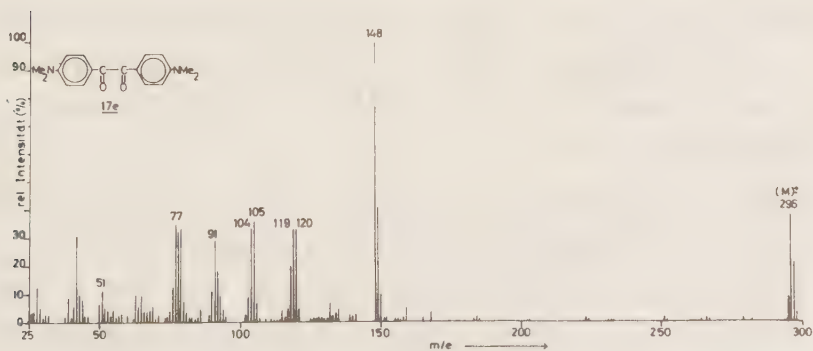
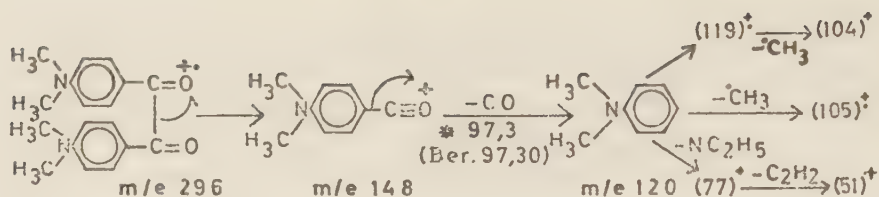
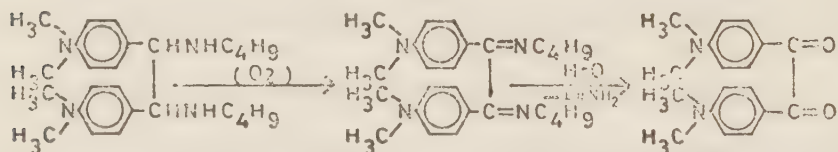


Abbildung 15: Massenspektrum von **17e**



17e entsteht vermutlich durch Luftoxidation von 17ab zum Benzildiimin-Derivat und anschließende Hydrolyse (lange Kristallisationsversuche!).



1.4. Trennung von meso- und racem-N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiaminen durch multiplikative Ionenpaarverteilung und Kristallisation

Die Trennung diastereomerer Amine durch multiplikative Verteilung wurde erstmals von Schönenberger (95) am Beispiel von N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin beschrieben (Craig-Grundprozeß $n=24$; LS: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/2\%$ ige HCl :: 40:12:28 Vol.-Teile; $V=1,6$; Racemat: Elemente 0-3, $G=102,40$, Mesoform: Elemente 6-17, $G=3,01$). Die großen Unterschiede im Verteilungsverhalten der beiden Diastereomeren waren der Anlaß zu eingehenden mechanistischen Untersuchungen (114).

Sie ergaben daß meso- und racem-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin als Ionenpaare d.h. als Mono- oder Dihydrochloride in die organische Phase des Lösungsmittelsystems übertreten. Bei pH 1 findet man die Diastereomeren in der CHCl_3 -Schicht als Dihydrochloride, bei pH 3 als Monohydrochloride. Die Unterschiede

im Verteilungsverhalten der Diastereomeren sind bei den Dihydrochloriden (z.B. $\beta=175$, pH 1,30, Citratpuffer) erheblich stärker als bei den Monohydrochloriden (z.B. $\beta=11$, pH 3,00, Citratpuffer) ausgeprägt (114).

Sie kommen folgendermaßen zustande:

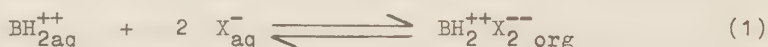
Das Mono- und Dihydrochlorid des Racemats zeigen ähnliche K-Werte (z.B. $K=7,5$, pH 3,15, Citratpuffer; $K=7,0$, pH 1,30, Citratpuffer). Im Falle der Mesoform liegt der K-Wert des Monohydrochlorids (z.B. $K=0,6$, pH 3,15, Citratpuffer) um 1 Größenordnung über dem des Dihydrochlorids (z.B. $K=0,04$, pH 1,30, Citratpuffer) (114).

Zur Erzielung optimaler Trenneffekte ist ein pH-Bereich (0-2), in dem die Diastereomeren in der diprotonisierten Form vorliegen, erforderlich (114,115). In diesem Bereich verändern sich bei konstanter Cl^- -Konzentration die K-Werte von Meso- und Racemform nicht (115). Eine Steigerung der Cl^- -Konzentration führt zu größeren K-Werten (siehe Gleichung 6), ebenso die Erhöhung des Prozentanteils an protonischem Lösungsmittel (z.B. CHCl_3 in Ligroin) in der organischen Phase (siehe Gleichung 7)* (115). Umgekehrt ruft der Austausch von CHCl_3 durch den schwächeren Protonendonator CH_2Cl_2 im Lösungsmittelsystem $\text{CHCl}_3\text{-KCl/HCl}$ -Puffer, pH 1,90, einen Abfall des K-Wertes für das Racemat (K_{racem} von 8,3 auf 1,6) hervor (115). Der K-Wert der Mesoform bleibt unverändert ($K_{\text{meso(bei de LS)}} = \text{ca. } 0,05$). Ein Ionenpaar-

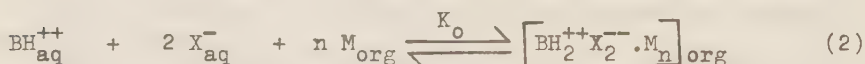
* Eine gleichartige Beeinflussung des Verteilungsvorgangs, d.h. eine lineare Beziehung zwischen $\log K$ und $\log M$ bei konstantem X^- (Gleichung 7) und eine lineare Abhängigkeit des K-Wertes von X^- (Gleichung 6) beobachtete T.Higuchi et al. (116,117) bei der Ionenpaarextraktion von Dextromethorphan und Chlorpheniramin.

transfer in unpolare Lösungsmittel wie Ligroin, CCl_4 und Tetrachloräthylene wird erst durch die Anwesenheit protonischer Solventien (z.B. CHCl_3) möglich (115). Anscheinend ist bei Verwendung apolarer aprotonischer Lösungsmittel der Ionentransfer, d.h. die Ionenpaarbildung in der organischen Phase, energetisch wenig begünstigt. Wesentlich für den Übertritt der Ionen in die organische Phase ist die Solvatisierung des gebildeten Ionenpaares durch protonische Lösungsmittel.

Die Ionenpaarverteilung von N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylen-diamin-dihydrochlorid läßt sich unter Berücksichtigung der Konzentrationseinflüsse von Anion und Solvensmolekül durch die nachfolgenden Gleichungen 1-7 beschreiben.



Unter Einbeziehung der Ionenpaar-Solvatisierung ergibt sich:



$$K_0 = \frac{[\text{BH}_2^{++}\text{X}_2^{--} \cdot \text{M}_n]_{\text{org}}}{[\text{BH}_2^{++}]_{\text{aq}} [\text{X}^{-}]_{\text{aq}}^2 [\text{M}]_{\text{org}}^n} \quad (3)$$

$$K = \frac{[\text{BH}_2^{++}\text{X}_2^{--} \cdot \text{M}_n]_{\text{org}}}{[\text{BH}_2^{++}]_{\text{aq}}} \quad (4)$$

$$K'_0 = K_0 [\text{M}]_{\text{org}}^n = \frac{[\text{BH}_2^{++}\text{X}_2^{--} \cdot \text{M}_n]_{\text{org}}}{[\text{BH}_2^{++}]_{\text{aq}} [\text{X}^{-}]_{\text{aq}}^2} \quad (5)$$

$$K = K'_0 \cdot [\text{X}^{-}]_{\text{aq}}^2 \quad (6)$$

$$\log K_0 = \log K - 2 \log [X^-] - n \log [M] \quad (7)$$

M = solvatisierendes Agens

K = Verteilungskoeffizient

K₀ = Gleichgewichtskonstante

K'₀ = Extraktionskonstante (numerisch K₀-Werten bei 1,0 M Solvatmolekül-Konzentration gleich)

Die großen Unterschiede im Verteilungsverhalten der diastereomeren N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine ist auf die Ionenpaare d.h. die Dihydrochloride beschränkt. Im Lösungsmittelsystem Ligroin/MeOH/Citrat Puffer pH-Bereich 4-5 (10:1:9 Vol.-T.), in dem ausschließlich die freie Base in das Verteilungsgleichgewicht eingeht, ist eine Trennung der Diastereomeren nicht möglich (B=1,13, pH 4,65) (114).

Die Bazizitätsunterschiede der Diastereomeren, die unter diesen Verteilungsbedingungen die Größe des B-Wertes wesentlich bestimmen, sind für eine Trennung des meso-racem-Basengemisches zu gering.

1.4.1. Mechanistische Betrachtungen zur Verteilung und Kristallisation von Ionenpaaren

Der Mechanismus der Ionenpaarverteilung läßt sich folgendermaßen beschreiben (118):

Die diastereomeren N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin-dihydrochloride liegen in der wäßrigen Phase in Form der Ionen vor. Die starke elektrostatische Anziehung der Ionen wird in H₂O und auch in anderen Lösungsmitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante (dissoziierende Lösungsmittel) durch Wechselwirkung mit Lösungsmittelmolekülen so verringert, daß getrennte Ionen existieren können.

Eine Ionenassoziation tritt in der Wasserphase erst bei höheren N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid-Konzentrationen auf (114).

Der Transfer der Ionen in die organische Phase führt zur Bildung von Ionenpaaren, in denen Kationen und Anionen durch Coulomb-Kräfte zusammengehalten werden. Im Falle von zwei 1-wertigen, entgegengesetzt geladenen Ionen liefert dieser Vorgang ca. 50 kcal/mol (118). Dieser Betrag reicht für die Entfernung der Hydrathülle, die für die Bildung der Ionenpaare in der organischen Phase erforderlich ist, in der Regel nicht aus*. Der notwendige Energiebetrag (ΔF) wird durch die Solvation des Ionenpaars und daneben durch eine positive Entropieänderung (ΔS) zur Verfügung gestellt.

Die Fähigkeit eines Lösungsmittels (mit einem elektrischen Dipolmoment), an der Oberfläche des Ionenpaars unter Freiwerden der Solvatationsenthalpie ΔF_{solv} mehr oder weniger stabile Solvate zu bilden, wird durch sein Solvatationsvermögen bestimmt. Die energetische und räumliche Wechselwirkung zwischen gelöstem Teilchen und Lösungsmittelmolekülen sind dabei für die Zahl der

* In Wasser beträgt die freie Solvatationsenthalpie für einfach geladene Ionen 50-150 kcal/mol (118). Beim Lösungsvorgang von Salzen in Wasser muß die Solvatationsenthalpie der Ionen und die Entropiezunahme die Gitterenergie des Ionenkristalls und die Wechselwirkungsenergie, mit der die Wassermoleküle aneinander haften, überwinden. Das Gleiche gilt für den Lösungsprozeß in organischen Lösungsmitteln. Die freie Solvatationsenthalpie liegt für lipophile Kationen und Anionen jedoch erheblich niedriger. So bilden beispielsweise Tetraalkylammoniumionen mit größeren Alkylresten keine stabilen Hydratkomplexe mehr. Sie sind aufgrund ihrer kleinen ΔF_{solv} -Werte als Ionenpaare in organische Lösungsmittel extrahierbar.

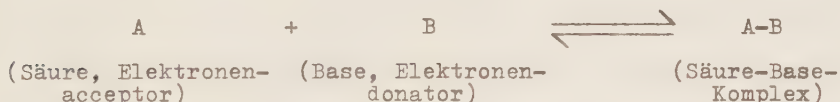
gebundenen Solvensmoleküle und für das Ausmaß der Bindung verantwortlich. Geeignet für die Ionenpaarsolvatation sind dipolare aprotonische und besonders protonische Lösungsmittel (koordinierende Lösungsmittel), nicht dagegen apolare, aprotonische Solventien (nicht koordinierende Lösungsmittel).

Zu den dipolaren aprotonischen Lösungsmitteln zählen u.a. in der Reihenfolge ihrer Donatorstärke:



Sie sind ausgezeichnete Kationensolvatoren und zeigen ein gutes Lösungsvermögen für Salze*.

Als basische n-Donatoren, die über ein einsames, nicht bindendes Elektronenpaar verfügen, gehen sie mit Kationen in eine spezifische Wechselbeziehung ein. Diese entspricht einer Lewis-Säure-Base-Beziehung:



Bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen werden allgemein die Solventien mit höherer Dielektrizitätskonstante oder größerem Dipolmoment bei der Ausbildung der Solvathülle bevorzugt. Kleine Anionen wie Cl^- werden durch die weichen dipolaren aprotonischen Lösungsmittel (DMSO, Aceton u.a.) nur schlecht solvatisiert. Die Wechselbeziehung dieser Anionen mit protonischen Lösungsmitteln (CHCl_3 , Alkohol usw.) führt dagegen zu einer starken Solvata-tion (118).

Die Wechselwirkungsenergie des letzteren Lösungsmitteltyps (H-Brückenbeziehung) liegt mit 1-7 kcal/mol höher als die des

* Wegen ihrer Mischbarkeit mit Wasser eignen sich dipolare aprotonische Lösungsmittel nicht als organische Phase zur Verteilung; sie sind jedoch als Lösungsmittel für die Trennung der Diastereomeren durch Kristallisation brauchbar (siehe B.1.4.3.).

ersteren (unspezifische zwischenmolekulare Wechselwirkung)(118). Protonische Lösungsmittel assoziieren als Protonendonator über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Cl^- -Rest des Ionenpaares (Elektronendonatoratom). Eine solche H-Brückenbeziehung entspricht der Wechselwirkung zwischen einer harten Säure und einer harten Base (118). H-Brückenbeziehungen führen zu gerichteten Lösungsmittelstrukturen. Sie lassen sich als Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen der polarisierten $\delta^-\text{C}-\text{H}^{\delta+}$ -Bindung und einem einsamen Elektronenpaar von Cl^- auffassen (118).

Die von halogenierten Kohlenwasserstoffen wie CHCl_3 und CH_2Cl_2 ausgehenden-Wasserstoffbrücken sind erheblich schwächer als die von Alkoholen und Phenolen (116, 117, 118).



Die H-Brückenbeziehung ist gegenüber anderen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen aufgrund der geringen Größe der H-Atome, die eine gegenseitige Annäherung sterisch nur wenig behindern, stark bevorzugt.

Als organische Phase von Lösungsmittelsystemen für die Ionenpaarverteilung eignen sich besonders höhere Alkohole $> \text{CHCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl}_2$ allein oder in Kombination mit apolaren aprotonischen Lösungsmitteln wie Ligroin, Cyclohexan und CCl_4 .

Die Extraktion von Ionenpaaren läßt sich erheblich verbessern, wenn anstelle von Cl^- Br^- oder noch besser I^- als Anion verwendet wird (116, 117, 118, 119). Die Solvatationsenthalpien (ΔH) nehmen aufgrund der sich verringernden Ladungskonzentration in der Reihenfolge $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ ab (118).

Die im Vergleich zu Cl^- -haltigen Ionenpaaren bessere Extrahierbarkeit von Br^- - und I^- -Ionenpaaren beruht auf einer geringeren Entropieabnahme. Sie führt zu einer Zunahme der freien Energie

(ΔF) in der Ionenpaarreihe $Cl^- < Br^- < I^-$ (118).

Die Bildung von Ionenpaaren in der organischen Phase verursacht besonders bei Cl^- als anionischem Teil eine Zunahme der Ordnung d.h. die Bildung höherer Solvensstrukturen (Entropieabnahme).

Der Extraktionsprozeß von Ionenpaaren mit Halogeniden als anionischer Teil wird durch die Entropieabnahme behindert durch die die große Enthalpiezunahme aber ermöglicht. Die Entropieänderung ist der wichtigste kontrollierende Faktor.

Bei Verwendung lipophiler Anionen (z.B. Carbonsäuren) wird der Extraktionsprozeß durch eine positive Entropieänderung gefördert (118). Mit zunehmender Kettenlänge wird ein stufenweiser Anstieg des K-Wertes, verbunden mit einer Abnahme der freien Energie von ca. 600 cal/mol bei Änderung um 1 CH_2 -Glied beobachtet. Man nimmt an, daß sich in der Wasserphase in Umgebung der Carbonsäurereste höhere Wasserstrukturen (Cluster) ausbilden, die beim Übergang in die organische Phase zusammenbrechen. Gleichartige Vorgänge, die den Transfer in die organische Phase begünstigen, dürften auch an lipophilen Kationen stattfinden.

Die unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten der diastereomeren N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochloride in $CHCl_3/HCl$ -Systemen lassen sich durch Solvatationsvorgänge in der organischen Phase erklären. Das große Dikation ist mit Ausnahme der beiden positiven Ladungszentren, an welche die beiden Cl^- gebunden sind, lipophil. Die Solvatisierung durch das protonische Lösungsmittel findet am Cl^- Ende des Ionenpaares statt. Die Zahl der Solvatmoleküle, die mit einem Ionenpaar in merklicher Wechselbeziehung (1.Sphäre) stehen, ist aus räumlichen Gründen begrenzt.

Die solvatisierten Teilchen treten mit weiteren CHCl_3 -Molekülen in Wechselbeziehung. Diese in der 2. und in höheren Sphären lokalisierten Moleküle sind nur mehr locker gebunden. Die innere Solvathülle besteht im Bereich des Cl^- -Ions aus CHCl_3 -Molekülen, die über H-Brücken gebunden sind.

An den hydrophoben Teil des Ionenpaares oder in der äußeren Solvathülle sind CHCl_3 -Moleküle über das CCl_3 -Ende gebunden. Das solvatisierte Ionenpaar erscheint gegenüber dem organischen Lösungsmittel als relativ unpolares Aggregat.

Bei Verwendung von Systemen, die als organische Phase eine Mischung aus protonischen und apolaren, aprotonischen Lösungsmitteln (z.B. Ligroin/ CHCl_3) enthalten, ist das Verhältnis der Lösungsmittelkomponenten in der Solvathülle des Ionenpaares anders als in der organischen Phase. Der Anteil an protonischen Solvatmolekülen ist in der Hülle größer.

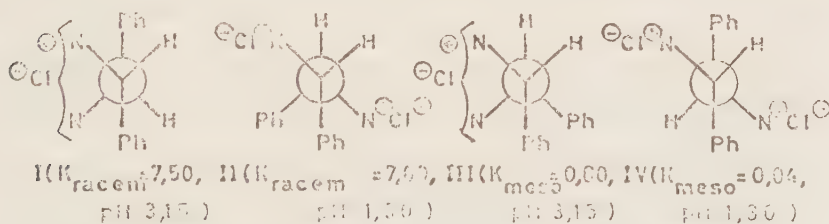
Die sehr unterschiedliche Beeinflussung der Solvatationsvorgänge bei meso- und racem-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid kommt durch folgende Befunde zum Ausdruck:

- 1) Wird meso-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid in einem pH-Bereich (0-2), in dem die diprotonierte Base vorliegt, im Lösungsmittelsystem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Citratpuffer}$ (10:1:9 Vol.-T.) verteilt, so findet man die Verbindung praktisch ausschließlich in der Wasserphase ($K_{\text{meso}} = 0,04$, pH 1,30). Die Racemform ist unter diesen Bedingungen vorwiegend in der organischen Phase gelöst ($K_{\text{racem}} = 7,0$, pH 1,30). Die freie Solvatationsenthalpie des Racemats ist groß, die der Mesoform sehr klein. Erst durch starke Erhöhung der Cl^- -Konzentration wird die Bildungstendenz von meso-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid in der organischen Phase größer (siehe Gleichung 6), d.h. sie wird in die organische Phase extrahierbar.
- 2) Der Verlust eines Hydratationszentrums (H^+) beim Übergang vom

diprotonierten in das monoprotониerte Diamin(Versuchsbedingungen wie unter 1) führt beim Racemat zu keiner wesentlichen Änderung der K-Werte ($K_{\text{racem}} = 7,0$, pH 1,30 $\rightarrow$ $K_{\text{racem}} = 7,5$, pH 3,15). Bei der Mesoform erhöht sich der K-Wert um 1 Größenordnung ($K_{\text{meso}} = 0,04$, pH 1,30 $\rightarrow$ $K_{\text{meso}} = 0,6$, pH 3,15) bei der Entstehung des Monohydrochlorids.

Zu erwarten wäre bei beiden Diastereomeren eine Zunahme der K-Werte beim Übergang von der diprotonierten zur monoprotонierten Base (und schließlich zur freien Base), bedingt durch eine geringere freie Hydratationsenthalpie der monoprotонierten Base in der Wasserphase und eine größere freie Solvatationsenthalpie des Monoionenpaares in der organischen Phase.

Das abweichende Verhalten des Racemats ist nur mit sterischen Einflüssen erklärbar, die aus einer **Konformationsänderung** resultieren. In der neuen Konformation, in der vermutlich die beiden N-Atome aufgrund der möglichen Wechselbeziehung benachbart sind, ist die Abschirmung der N-Cl-Gruppe anscheinend erheblich geringer (vgl. 1 mit 2). Sie ist vermutlich noch schwächer beim Mono-(III) und Dihydrochlorid (IV) der Mesoform.



Racem- und meso-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid liegen aufgrund ^1H NMR-spektroskopischer Untersuchungen in den Konformationen II und IV vor (98).

Die geringe Solvatationstendenz der Mesoform wird auch bei Lösungsversuchen in der organischen Phase des Lösungsmittel-

systems $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/2\%$ ige HCl (40:12:28 Vol.-T.) ersichtlich. Es werden von der Mesoform nur ca. 1%, von der Racemform dagegen ca. 38% gelöst (114). Die freie Solvatationsenthalpie ist im Falle der Mesoform zu gering, um die hohe Gitterenergie zu überwinden. Im Falle des Racemats wird die geringere Gitterenergie durch die vergleichsweise größere freie Solvatationsenthalpie leicht überwunden. Das Diastereomerengemisch kann daher auch ohne Schwierigkeiten durch einfaches Umkristallisieren in der organischen Phase getrennt werden (4).

Die Trennung von $\text{N,N}'$ -Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochlorid-Diastereomerengemischen durch Umkristallisieren in protonischen oder auch in dipolaren aprotonischen Lösungsmitteln, die ebenfalls wenn auch in einem geringeren Ausmaß zur Solvation der Ionenpaare befähigt sind, ist immer dann die Methode der Wahl, wenn eine Ionenpaarverteilung aufgrund der zu geringen Löslichkeit in der Wasserphase nicht mehr möglich ist.

Die im Vergleich zur Racemform größere Gitterenergie von meso- $\text{N,N}'$ -Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochloriden ergibt sich:

- 1) aus den höheren Schmelzpunkten der Meso-Verbindungen (dieses Phänomen wurde bisher bei 33 $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$ -Diastereomerenpaaren beobachtet).
- 2) aus der Tatsache, daß bei Kristallisationsversuchen stets die meso- $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$ zuerst auskristallisieren (siehe B.1.4.3.).
- 3) aus dem endothermen Lösungsvorgang in der wäßrigen Phase^{*} (114).

* Die negative Energiebilanz ist eine Folge der hohen Gitterenergie, der relativ geringen freien Hydratationsenthalpie und einer positiven Entropie. Bei der Racemform, die etwa die gleiche Löslichkeit in der Wasserphase aufweist, ist vermutlich die Gitterenergie niedriger, die freie Hydratationsenthalpie jedoch höher. Es löst sich unter Wärmeabgabe. Es kristallisiert aus protonischen Lösungsmitteln schlecht aus.

- 4) aus der besseren Löslichkeit der stärker solvatisierbaren (aus den Verteilungsversuchen erkennbar) Racemate in der organischen Phase (114).

Aufgrund der Ausführungen in Abschnitt B.1.4.1. lassen sich die Verfahren multiplikative Basenverteilung (1), multiplikative Ionenpaarverteilung (2) und Kristallisation (3) für die Trennung diastereomerer ADA folgendermaßen beurteilen:

Verfahren 1:

Die geringsten Trenneffekte werden mit Lösungsmittelsystemen erzielt, bei denen die diastereomeren ADA in Form der freien Basen in das Verteilungsgleichgewicht eingehen (114). Die geringen Unterschiede in den Basizitäten der Diastereomeren sind die Ursache der geringen β -Werte.

Verfahren 2:

Die Trenneffekte bei der Ionenpaarverteilung sind erheblich größer (114). Die beachtlichen β -Werte sind auf die großen Unterschiede in den freien Solvatationsenthalpien der Diastereomeren zurückzuführen.

Verfahren 3:

Die Kristallisation in protonischen und dipolaren aprotonischen Lösungsmitteln (siehe B.1.4.3.) ist der Ionenpaarverteilung deutlich überlegen. Neben den freien Solvatationsenthalpien der Diastereomeren sind ihre verschiedenen Gitterenergien an den großen Löslichkeitsunterschieden beteiligt. Das Kristallisationsverfahren ist der Ionenpaarverteilung auch deshalb überlegen, da es auch die Trennung schwer wasserlöslicher Diastereomerengemische erlaubt.

Die beachtlichen Trenneffekte, die mit der multiplikativen

Ionenpaarverteilung bei der Trennung diastereomerer Basen erzielt werden*, waren der Anlaß zu eingehenden Untersuchungen in unserem Arbeitskreis. Es gelang uns eine Auftrennung in Meso- und Racemform bei 14 homologen N,N'-Dialkyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen und bei 21 in den Benzolringen monosubstituierten N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiaminen (Substituenten: F, Cl, Br, I, CH₃, OCH₃)(4,94). Die Trennung diastereomerer ADA durch Kristallisation wurde bisher nicht systematisch bearbeitet. N,N'-Diaryl-1,2-diaryl-äthylendiamine wurden dagegen in 4 von 7 (57%) Fällen durch Kristallisation in ihre Diastereomeren getrennt (24). In dieser Arbeit war die Reindarstellung größerer Versuchsmengen schlecht wasserlöslicher diastereomerer ADA durchzuführen. Es wurde vergleichend die Eignung der multiplikativen Ionenpaarverteilung (B.1.4.2.) und der Kristallisation (B.1.4.3.) für die Trennung der diastereomeren ADA.2HCl geprüft.

1.4.2. Ergebnisse der multiplikativen Ionenpaarverteilung

1.4.2.1. N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-, bzw. 2,6- bzw. 3,4-dichlorphenyl)-äthylendiamine (Gruppe A)

Für die Trennung der wenig wasserlöslichen ADA.2HCl (Gruppe A) wurde ein Lösungsmittelsystem der Zusammensetzung CHCl₃/MeOH/2,43%ige HCl :: 50:15:35 Vol.-T. (LS 1) ausgewählt. Durch Verwendung von 30%igen MeOH anstelle von H₂O sollen erhöhte Löslichkeiten der Diastereomeren in der Wasserphase und damit kleinere, für eine Trennung brauchbare Verteilungszahlen ($G \leq 5,0$)

* Für die Reindarstellung von meso- und racem-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin genügt bereits ein 2-3 maliges Ausschütteln der Diastereomerengemisch-haltigen Unterphase mit Oberphase (LS: CHCl₃/MeOH/Citratpuffer pH 1,30 :: 10:1:9 Vol.-T.). Nach der fraktionierten Ausschüttelung ist in der Unterphase das Racemat und in den vereinigten Oberphasen die Mesoform in praktisch reiner Form enthalten.

für mindestens 1 Diastereomer) erzielt werden.

Eine merkliche Abnahme des Volumens der MeOH/wäßrige HCl-Phase wurde nach Absättigen mit CHCl_3 nicht beobachtet. Eine deutliche Phasenmischung würde zu einer Verschlechterung des Trenneffekts eines LS führen.

Zur Beschreibung der Verteilungsexperimente wurden folgende Gleichungen herangezogen:

Verteilungskoeffizient K:

$$K = \frac{\text{Stoffkonzentration in der organischen Phase (C}_{\text{org.Ph.}})}{\text{Stoffkonzentration in der wäßrigen Phase (C}_{\text{wäßr.Ph.}})} \quad (1)$$

Diese übliche Definition entspricht der von Hecker (120a,b) soweit die organische Phase spezifisch leichter ist.

$$K = \frac{\text{C}_{\text{leichte Phase}} (C_l)}{\text{C}_{\text{schwere Phase}} (C_s)}$$

Bei den durchgeführten Versuchen wurden CHCl_3 -haltige organische Phasen verwendet, die in der größeren Zahl der Fälle aufgrund ihres hohen spezifischen Gewichts die Unterphase bilden. Zum Zwecke einer einheitlichen Versuchsbeschreibung wurde daher K entsprechend der Definition Gleichung (1) benutzt.

Verteilungszahl G:

$$G = K \times V \quad (2)$$

Die Verteilungszahl G ist die vom Volumenverhältnis V abhängige Variante von K. Dementsprechend ist $G = K$, wenn $V = 1$ beträgt, d.h. beim Vorliegen gleicher Volumina an organischer und wäßriger Phase.

Volumenverhältnis V:

$$V = \frac{\text{Volumen der organischen Phase (V}_{\text{org.Ph.}})}{\text{Volumen der wäßrigen Phase (V}_{\text{wäßr.Ph.}})} \quad (3)$$

Optimales Volumenverhältnis $V_{\text{opt.}}$:

$$V_{\text{opt.}} = \sqrt{\frac{1}{K_{\text{racem}} \cdot K_{\text{meso}}}} \quad (4)$$

Volumenfaktor α :

$$\alpha = G_{\text{racem}} \cdot G_{\text{meso}} \quad (5)$$

Bei $V_{\text{opt.}}$ besitzt α den Wert 1, d.h. die Maxima (r_{max}) der Verteilungskurven von Racem- und Mesoform liegen symmetrisch zum Mittelpunkt ($r = m/2$) der Verteilungsbatterie. Unter diesen Versuchsbedingungen ist ein Stoffpaar mit der geringsten Zahl an Verteilungsschritten (n) trennbar.

Apparatekonstante m :

$$m = Z - 1 \quad (6)$$

Z = Zahl der Verteilungselemente einer Batterie

Trenneffekt:

Der Trenneffekt eines LS wird durch den Trennfaktor β beschrieben.

$$\beta = \frac{G_{\text{racem}}}{G_{\text{meso}}} \quad (7)$$

Zur Beurteilung der Trennbarkeit eines Diastereomerenpaares durch diskontinuierliche multiplikative Ionenpaarverteilung ist $n_{x\%}$, die erforderliche Zahl an Verteilungsschritten zur Isolierung von Produkten mit einem Reinheitsgrad von $x\%$, besser geeignet.

Für den Vergleich der Trennbarkeit verschiedener Diastereomerenpaare ist β nur dann geeignet, wenn alle betrachteten Paare gleiche α -Werte aufweisen oder wenn mit dem benutzten Gerät der für die Trennung günstigste Wert $\alpha = 1$ oder ein vergleich-

barer für alle Paare konstanter α -Wert durch jeweilige V-Änderung einstellbar ist. Da die meisten Verteilungsbatterien keine oder nur eine geringe Volumenänderung zulassen, ist zur vergleichenden Beurteilung von Diastereomerenpaaren $n_x\%$, α gef. vorzuziehen. $\alpha_{\text{gef.}}$ ist dabei der jeweilige, sich aus G_{racem} x G_{meso} ergebende Wert. Nach E.Hecker (121) kann $n_x\%$, α gef. unter der Voraussetzung, daß die Komponenten eines Stoffpaares im Mengenverhältnis 1:1 vorliegen (das ist bei diastereomeren ÄDA.2HCl in der Regel der Fall), nach Gleichung (8) errechnet werden.

$$n = \frac{\beta}{(\beta-1)^2} \left[9 \left(2 + \frac{\alpha+\beta}{\sqrt{\alpha\beta}} \right) + 6R \left(\frac{\alpha+1}{\sqrt{\alpha}} + \frac{\beta+1}{\sqrt{\beta}} \right) + R^2 \left(2 + \frac{\alpha\beta+1}{\sqrt{\alpha\beta}} \right) \right] \quad (8)$$

R ist ein Reinheitsfaktor, der den gewünschten Reinheitsgrad der getrennter Produkte angibt. Beim Vorliegen von $\alpha = 1$ vereinfacht sich Gleichung (8) zu

$$n = \frac{C_R}{\frac{\beta+1}{\sqrt{\beta}} - 2} \quad (9)$$

Gleichung (8) gilt mit genügender Näherung für $0,2 \leq G \leq 5,0$ und $n \geq 25$. Im vorliegenden Fall ist Gleichung (8) nur in wenigen Fällen anwendbar, da viele der gefundenen K-Werte außerhalb des angegebenen Bereichs liegen.

Die Bestimmung der K-Werte der 4 homologen racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochloride (1-4a und 1-4b) führte zu dem Ergebnis, daß nur 1ab, 2ab und 3ab durch Verteilen im LS 1 trennbar sind (siehe Tab.7).

Bedingt durch die großen K-Werte von 2a, 3a und 4a ($K = 9,35$, $9,04$ und $14,50$) und die zunehmenden K-Werte der Mesoverbin-

Tabelle 7 : Verteilungsdaten von N-Alkyl-2,4-dichlorbenzylaminhydrochlorid (c), racem (a)- und meso (b)-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid in LS 1 ermittelt durch einstufige Ionenpaar Verteilung

Verb. Nr.	R ₃	K	α	β	V _{opt.}	n _{99%} , $\alpha = 1$
<u>1</u>	<u>a</u>		2,02			
	<u>b</u>	CH ₃	0,13	0,257	16,0	1,97
	<u>c</u>		0,03	0,004	4,0	15,81
<u>2</u>	<u>a</u>		9,35			
	<u>b</u>	C ₂ H ₅	1,81	16,893	5,0	0,24
	<u>c</u>		0,16	0,280	12,0	1,89
<u>3</u>	<u>a</u>		9,04			
	<u>b</u>	C ₃ H ₇	3,24	29,296	3,0	0,19
	<u>c</u>		0,51	1,652	6,0	0,78
<u>4</u>	<u>a</u>		14,50			
	<u>b</u>	C ₄ H ₉	12,50	181,250	1,2	0,07
	<u>c</u>		2,08	26,000	6,0	0,08

dungen in der Reihenfolge 1b < 2b < 3b < 4b verschlechtert sich die Trennbarkeit der Diastereomeren in LS 1 zunehmend mit der Länge der N-Alkyl-Kette. Am besten trennbar ist das Diastereomeren-Gemisch 1ab. Es besitzt einen Trennfaktor $\beta = 16$. Bei Einstellen des zur Trennung optimalen Volumenverhältnisses V_{opt.} (im vorliegenden Fall beträgt V_{opt.} = 1,97) sind für die präparative Gewinnung von meso- und racem-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid mit einem Reinheitsgrad von 99% 13 Verteilungsschritte (n_{99%}, $\alpha=1=13$) erforderlich.

In den meisten handelsüblichen Verteilungsbatterien ist das Volumenverhältnis nicht variierbar; es können nur Verteilungsprozesse unter Verwendung von V=1 durchgeführt werden. Bei Benutzung solcher Geräte sind für die Trennung von 1ab 44

Verteilungsschritte ($n_{99\%}$, $\alpha_{\text{gef.}} = 44$), also $3n$ mehr als bei Einstellen des optimalen Verteilungsvolumens erforderlich. Verteilungsbatterien, die eine Änderung der Phasenvolumina gestatten, sind von E.Hecker (120c) und H.Schönenberger (122) beschrieben worden. Das Gerät von Hecker erlaubt durch Veränderung des Oberphasenvolumens eine V-Variation zwischen 0,5 und 2,0. Einen noch größeren V-Bereich (0,2 bis 5,0) ermöglicht das Gerät nach Schönenberger durch gleichzeitige Variation von Ober- und Unterphasenvolumen. Mit beiden Geräten läßt sich das für 1ab erforderliche $V_{\text{opt.}} = 1,97$ einstellen. Unter diesen Bedingungen erhält man beide Diastereomere in 99%iger Reinheit bereits durch einen 13 stufigen Verteilungszyclus. In Abb. 16 ist die Verteilung von 1ab durch einen 24-stufigen Craig-Grundprozeß in LS 1 unter Verwendung eines $V = 1,6$ aufgeführt.

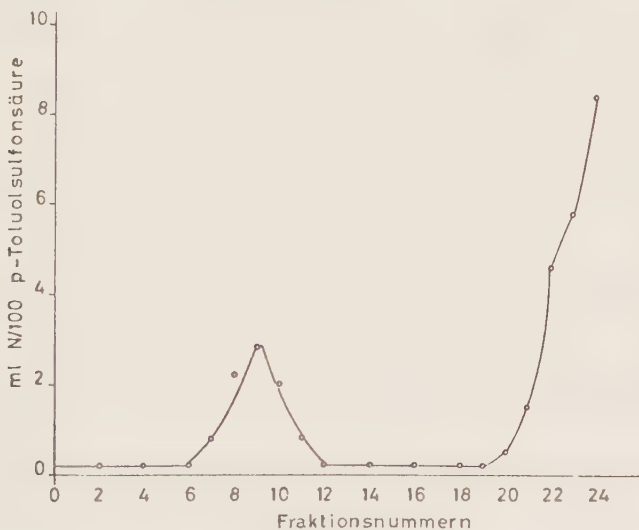


Abbildung 16: Auftrennung eines Gemisches von 1abc durch Craig-Verteilung; Verfahren: 24-stufiger Craig-Grundprozeß, $V = 1,6$, LS 1 (siehe Tab.8 und 9).

Das bei der Herstellung von 1ab im Synthesegemisch mitanfallende N-Methyl-2,4-dichlorbenzylaminhydrochlorid (1c) wird unter diesen Bedingungen nicht von 1b abgetrennt. Bei Verwendung von $V_{\text{opt.}} = 15,81$ lassen sich jedoch auch 1b und 1c mit 57 Verteilungsschritten rein darstellen.

Die Trennung der Diastereomeren 2ab in LS 1 ist durch einen 42-stufigen Verteilungszyclus möglich (siehe Tab.7). Die asymmetrisch zu $m/2$ liegenden r_{max} -Werte von 2a und 2b erfordern ein $V_{\text{opt.}} = 0,24$, das mit dem diskontinuierlich arbeitenden Verteilungsgerät nach Schönenberger einstellbar ist.

Die experimentelle Trennung von 2ab in LS 1 unter Verwendung von

Tabelle 8 : Auftrennung von N-Alkyl-2,4-dichlorbenzylaminhydrochlorid (c), racem (a)- und meso (b)-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamidihydrochlorid durch multiplikative Ionenpaarverteilung - Verfahren: Craig-Grundprozeß

Verb. Nr.	R ₃	LS	n	V	G	α	β	r_{max}	r_{min}
<u>1</u>	<u>a</u>				3,56	0,748	17	9	11-20
	<u>b</u>	CH ₃	1	24	1,6	0,21		22	
	<u>c</u>				0,07	0,016	3	24	23
<u>2</u>	<u>a</u>				25,00	48,000	13	4	12-29
	<u>b</u>	C ₂ H ₅	1	128	1,0	1,92		44	
	<u>c</u>				0,19	0,365	10	108	70-100
<u>3</u>	<u>a</u>				100,00	1111,000	9	0	3
	<u>b</u>	C ₃ H ₇	4	128	1,0	11,11		10	
	<u>c</u>				0,28	3,111	40	100	20-90
<u>4</u> *	<u>a</u>				128,00	16384,00	1	0	
	<u>b</u>	C ₄ H ₉	1	24	1,6	128,00		0	
	<u>c</u>				15,71	2011,00	8	3	2

* weitere Trennversuche siehe Tab. 9

128 Verteilungsschritten führt neben der Reindarstellung von 2a und 2b auch zu der von 2c (Abb. 17).

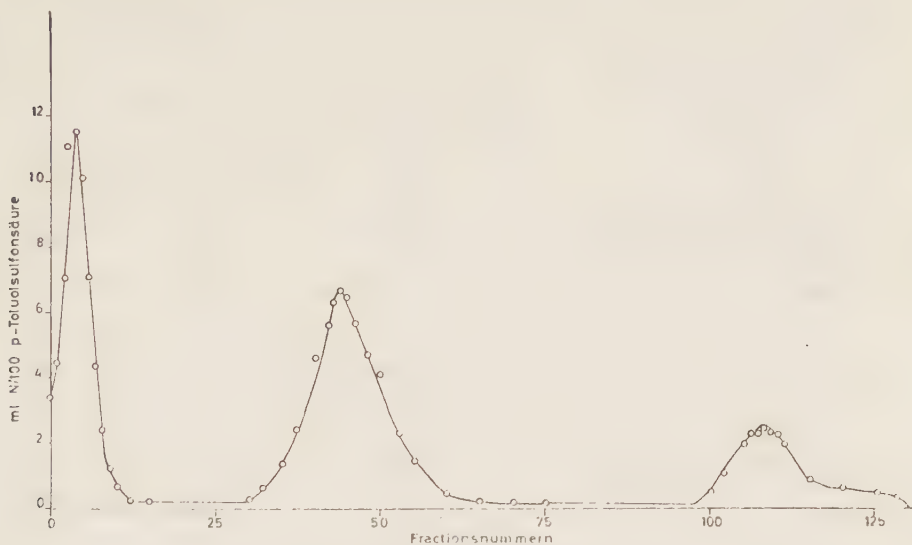


Abbildung 17: Auftrennung eines Gemisches von 2abc durch Craig-Verteilung; Verfahren: 128-stufiger Craig-Grundprozeß; $V = 1,0$, LS 1 (siehe Tab. 8 und 9).

3ab ist ebenfalls durch Verteilung in LS 1 trennbar (Tab.7).

Eine experimentelle Trennung wurde in dem ähnlich zusammengesetzten LS 4 durchgeführt. Durch einen 128-stufigen Craig-Grundprozeß wurden alle 3 Komponenten in reiner Form erhalten (Tab.8). Bei 4abc gelingt nur die Abtrennung der Komponente c mit LS 1 bei Verwendung eines vielstufiger Verteilungszyclus. Die im Handel befindlichen großen Verteilungsbatterien mit $Z=200$ gestatten vorausgesetzt $\alpha = 1$ die Trennung eines Stoffpaares mit $\beta_{99\%}$ ca. 2,1.

Wie die Bestimmung der K-Werte von 4a,4b und 4c in LS 2 (CHCl_3 : 2,43%ige wäßrige HCl:: 50:50 Vol.-T., K: a 31, b 27, c 2,23) zeigt, führt entgegen unserer ursprünglichen Annahme ein teil-

Tabelle 9: Versuche zur Auftrennung von N-Butyl-2,4-dichlorbenzylaminhydrochlorid (c), racem (a)- und meso (b)-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid durch multiplikative Verteilung - Verfahren: Craig-Grundprozeß, n=24, V=1,6

LS Nr.	LS-Zusammensetzung	Verb.	G	α	β	$r_{\max}$	$r_{\min}$
1	CHCl ₃ /MeOH/2,43% HCl 50 15 35 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	15,71	2011	8	3	2
2	CHCl ₃ /2,43% HCl 50 50 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	0,86	110	148	11	4-6
3	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/2,43% HCl 45 5 15 35 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	9,08	1162	14	5	2
4	CHCl ₃ /MeOH/1,89% HCl 50 5 45 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	1,28	164	100	13	4-8
5	CHCl ₃ /MeOH/0,63% HCl 50 5 45 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	4,18	535	31	9	3-5
6	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/2,43% HCl 37,5 12,5 15,0 35,0 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	3,54	453	36	10	4
7	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/3,84% HCl 33,5 16,5 2,5 47,5 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	3,25	416	39	16	7-12
8	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/0,63% HCl 37,5 12,5 5,0 45,0 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	1,10	140	117	17	3-12
9	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/4,49% HCl 25,0 25,0 1,25 48,75 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	2,83	362	45	20	8-13
10	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/0,63% HCl 25 25 5 45 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	0,42	53	307	21	4-16
11	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/0,16% HCl 12,5 37,5 2,5 47,5 VT	a	6,25	39	1	23	
		b	6,25			23	
		c	0,008	0,05	785	0	3-18
12	CHCl ₃ /Ligroin/MeOH/0,16% HCl 12,5 37,5 0,5 49,5 VT	a	6,25	39	1	23	
		b	6,25			23	
		c	0,008	0,05	785	0	3-18
13	CHCl ₃ /2% H ₂ SO ₄ 50 50 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	0,16	20,92	783	23	3-20
14	CHCl ₃ /MeOH/CP-Puffer pH 3 50 5 45 VT	a	128,00	16384	1	0	
		b	128,00			0	
		c	5,97	765	21	7	2
15	CHCl ₃ /MeOH/CP-Puffer pH 5 50 5 45 VT	a	128,00	16384	1	0	5-24
		b	128,00			0	
		c	128,00	16384	1	0	5-24

weiser Ersatz der Wasserphase in LS 2 durch MeOH nicht zu einer verbesserten Löslichkeit in der wäßrigen Phase und damit zu einer Erniedrigung der Verteilungszahlen (z.B. LS 1; K: a 14,50, b 12,50, c 2,08). Er bewirkt im Gegenteil höhere K- und niedrigere β -Werte. Der Vergleich der Verteilungsdaten von 4ab mit denen von 4c zeigt dies deutlich (Tab.9). Für eine Abtrennung von 4c aus dem 4abc-Gemisch sind mit LS 1 mehr Verteilungsschritte als mit LS 2 erforderlich. Eine Erklärung für diesen gegenteiligen Effekt wäre eine verstärkte Solvatation der Ionenpaare durch MeOH und damit eine bessere Löslichkeit in der organischen Phase. Die eklatante Abnahme der β -Werte beruht anscheinend darauf, daß die Mischungslücke des binären Systems CHCl_3 /2,43%ige wäßrige HCl durch die Zugabe von MeOH enger wird. Erfahrungsgemäß wird β umso größer, je weniger die beiden Phasen eines LS mit einander mischbar sind (123).

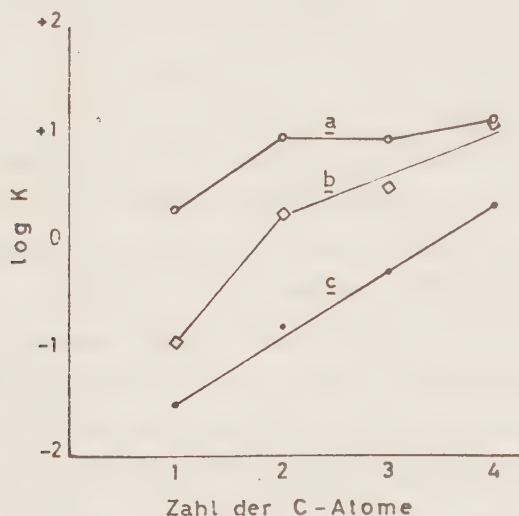


Abbildung 18

Aus Abb.18 ist ersichtlich, daß bei N-Alkyl-2,4-dichlorbenzyl-

aminhydrochloriden (1-4c) und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochloriden (1-4b), mit steigender N-Alkylkettenlänge eine Zunahme der K-Werte (steigender lipophiler Charakter) erfolgt. Bei den homologen racem-N,N'-dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochloriden (1-4a) wird ein Anstieg des K-Wertes nur bei Übergang von 1a nach 2a gefunden, 2-4a weisen annähernd gleiche K-Werte auf. N-Alkyl-2,4-dichlorbenzylaminhydrochloride werden wie racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochloride als Ionenpaare in LS 1 verteilt. Sie liegen nach Abdampfen der organischen Phase als Hydrochloride vor. Das Vorliegen von 1-4c als Hydrochlorid in der CHCl_3 -Phase ist auch dadurch erkennbar, daß die Bestimmung mit Toluolsulfonsäure erst nach Extraktion der organischen Schicht mit NaOH möglich ist.

Für 1-4c und 2-4b wurde eine lineare Beziehung zwischen $\log K$ und Zahl der C-Atome in der N-Alkylkette gefunden. Die kontinuierliche K-Zunahme beträgt bei 1-4c pro CH_2 -Glied ca. 0,6 $\log$ Einheiten. Vermutlich ist auch bei 1-4a eine derartige Beziehung zwischen $\log K$ und C-Zahl vorhanden; sie ist jedoch bei diesen extrem lipophilen Substanzen mit der benutzten Methodik nicht erfaßbar. Der Grund für diese gleichmäßige Zunahme ist die steigende positive Entropieänderung. Die Senkung der freien Energie beträgt pro CH_2 -Glied ca. 600 cal./mol (siehe B.1.4.1., S.77). Beim Übergang von der wäßrigen in die organische Phase kommt es zu einem Zerfall höherer Wasserstrukturen (Cluster), mit denen die Alkylreste umgeben sind, und damit zu einer positiven Entropieänderung. Abweichungen von der Linearität bei 1-4b, die besonders bei der N-Methyl-Verbindung zu beobachten sind, erklären wir uns mit verschiedenen Konstellationen der

einzelnen Glieder der homologen Reihe. Aufgrund der positiven Ladung der beiden N-Atome streben diese einen maximalen Abstand an. Das ist anscheinend bei 1b möglich. Mit zunehmender N-Alkylkettenlänge (2-4b) ist aus sterischen Gründen mit einer Verringerung dieses Abstands zu rechnen.

Zur Trennung des in LS 1 nicht aufteilbaren Diastereomeren-gemisches 4ab wurden insgesamt 15 LS bestehend aus 2-4 Lösungs-mittelkomponenten eingesetzt. Angestrebt wurde eine Erhöhung der Selektivität auf $\beta \geq 8$.

LS dieser Selektivität erlauben in Verteilungsbatterien mit $Z=25$ die Reindarstellung der Diastereomeren mit $n_{99\%}$, $\alpha=1=24$. Die Wahl der Art und Konzentration der Komponenten erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- 1) Verringerung der Konzentration der protonischen Solvatmoleküle CHCl_3 und MeOH durch partiellen Ersatz mit dem apolaren aprotonischen Lösungsmittel Ligroin

Die verringerte Solvation der Ionenpaare führt zu einer Abnahme ihrer Löslichkeit in der organischen Phase. Die Zugabe von Ligroin dürfte die Selektivität des LS (Erhöhung der β -Werte) auch deshalb verbessern, da Ligroin die Mischbarkeit zwischen CHCl_3 und H_2O und die zwischen CHCl_3 und MeOH herabsetzt (Verbreiterung der Mischungslücke). Das Gleiche gilt für den partiellen Ersatz von MeOH durch H_2O in LS der Zusammensetzung $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{wäßrige HCl}$ und $\text{CHCl}_3/\text{Ligroin}/\text{MeOH}/\text{wäßrige HCl}$.

Ligroin bildet mit MeOH (Klasse V und II der mixotropen Reihe) ein LS mit einer Mischungslücke, die sich durch H_2O -Zugabe vergrößern läßt.

Die Verwendung eines LS mit großer Mischungslücke wie Ligroin/ H_2O (Klasse V und I der mixotropen Reihe) verbietet sich bei der Ionenpaarverteilung, da eine Ionenpaar-solvatisierende Molekülspezies (ein protonisches oder dipolares aprotonisches Lösungsmittel) für den Transfer der Ionen in die organische Phase erforderlich ist.

Dipolare aprotonische Lösungsmittel wie DMSO, DMF und Aceton (III Klasse der mixotropen Reihe) sind wegen ihrer guten Mischbarkeit mit Wasser und Ligroin weniger als solvatisierende Spezies geeignet. Sie führen zu einer merklichen Verengung der Mischungslücke.

MeOH (II Klasse der mixotropen Reihe) ist als solvatisierendes Agens ebenfalls weniger geeignet, da es auf Grund seiner guten H_2O -Mischbarkeit und merklichen Ligroin-Löslichkeit auch zu einer Verringerung der Mischungslücke des LS Ligroin/ H_2O führt. Besser als solvatisierende Spezies eignen sich höhere Alkohole oder Phenole, die vorwiegend in Ligroin und weniger in H_2O löslich sind. Der Nachteil dieser Lösungsmittel ist jedoch ihre Eigenassoziation in der organischen Phase.

Besonders geeignet als Solvatmoleküle sind die nicht assoziierenden Lösungsmittel $CHCl_3$ und CH_2Cl_2 (Klasse IV der mixotropen Reihe), die praktisch ausschließlich in der organischen Phase des LS Ligroin/ H_2O lokalisiert sind. Solche LS zeichnen sich durch eine große Mischungslücke und durch große Selektivität aus; sie sind für die Trennung der Diastereomeren besonders geeignet.

2) Verringerung der Cl^- -Konzentration

Über die Verringerung der Ionenpaar-Bildung in der organischen Phase mit abnehmender Cl^- -Konzentration wurde auf Seite 71

hingewiesen.

3) Austausch von Cl^- durch $\text{SO}_4^{=}$

Am Beispiel der Base Chlorpheniramin konnte Higuchi (117) zeigen, daß steigende $\text{SO}_4^{=}$ -Konzentrationen zu keiner Beeinflussung der Ionenpaarverteilung führen.

Ergebnisse:

Die Verringerung der Konzentration an den protonischen Solvensmolekülen CHCl_3 und MeOH und der Cl^- -Konzentration führt erwartungsgemäß zu einer Abnahme der Löslichkeit von 4c in der organischen Phase d.h. zu kleineren Verteilungszahlen, wie aus Tab.9 ersichtlich ist. Keine merkliche Beeinflussung der Verteilungszahlen ist jedoch bei 4a und 4b zu beobachten. Ein solcher Einfluß müßte sich in einer Verbreiterung der Basis des gemeinsamen Peak von 4ab äußern. Beide Verbindungen sind bei allen Versuchen in den ersten 3 Elementen der Verteilungsbatterie lokalisiert. Optimale Trenneffekte (Abtrennung der Komponente 4c von 4ab) weisen die LS 2 und 4-13 auf. Ab LS 11 wird keine nennenswerte Erhöhung der β -Werte mehr erreicht. Die LS mit großer Mischungslücke sind denen mit kleiner überlegen. Der Austausch von HCl in der Wasserphase durch H_2SO_4 führt im Gegensatz zu den Befunden von Higuchi(117) mit Chlorpheniramin zu keiner Abnahme der Löslichkeit von 4ab in der organischen Phase. 4c bildet unter diesen Bedingungen kein Ionenpaar in der organischen Phase. Bei pH 3, 4c liegt hier in der protonierten, 4a und 4b liegen hier in der monoprotinierten Form vor, werden 4ab in den ersten Verteilungselementen gefunden. Anscheinend sind 4a- und 4b-Monohydrochlorid so lipophil, daß auch ohne Überschuß an Cl^- sehr große Verteilungszahlen erzielt werden. 4c, das ein $r_{\text{max}} = 7$

zeigt, scheint bei pH 3 teils als freie Base teils als Ion verteilt zu werden.

Bei der Verteilung von 4abc bei pH 5, man findet hier alle 3 Verbindungen in den ersten Verteilungselementen, geht nur mehr freie Base in das Verteilungsgleichgewicht ein.

Für die Trennung derjenigen Diastereomerengemische (1-22ab), die mit LS 1 nicht auftrennbar waren, wurden teilweise die selektiveren LS 4, 5, 7 und 9 eingesetzt. Es konnten 12 von 21 (57%) Diastereomerengemische aufgeteilt werden. Bei den

Tabelle 10: Verteilungsdaten von N-Alkyl-2,6- bzw. -3,4-dichlorbenzylaminhydrochlorid (c), racem (a)- und meso (b)-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,6- bzw. 3,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid ermittelt durch multiplikative Ionenpaarverteilung - Verfahren: Craig-Grundprozeß; $n = 24$, $V = 1,6$

Verb. Nr.	R ₃	LS	G	α	β	r _{max}	r _{min}
<u>5</u>	<u>a</u>	CH ₃	40,00	188,40	8	0	4
	<u>b</u>		4,71			8	
	<u>c</u>		0,23			23	
<u>6</u>	<u>a</u>	C ₂ H ₅	53,33	12,27	232	0	6-16
	<u>b</u>		0,23			22	
	<u>c</u>		0,18			23	
<u>7</u>	<u>a</u>	C ₃ H ₇	53,33	304,51	9	0	2
	<u>b</u>		5,71			5	
	<u>c</u>		0,07			23	
<u>8</u>	<u>a</u>	C ₄ H ₉	533,33	2437,32	117	0	2-5
	<u>b</u>		4,57			8	
	<u>c</u>		0,21			22	
<u>9</u>	<u>a</u>	C ₄ H ₉	80,00	156,00	41	0	4-12
	<u>b</u>		1,95			14	
	<u>c</u>		0,68			20	

N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochloriden gelang die Trennung von 5abc durch einen 128 stufigen Craig-Grundprozeß in LS 4. Ähnliche Ergebnisse wie mit den Verbindungen 1-4abc wurden mit 5-9abc erzielt. Im LS 1 waren 5abc und 6ab nicht jedoch 6c, 7abc, 8abc und 9abc trennbar (Tab. 10).

7abc konnte jedoch im ähnlich zusammengesetzten LS 5 getrennt werden. 8abc und 9abc wurden in den selektiveren Systemen 7 und 9 mit Erfolg getrennt. In Abb.19 ist ein 24-stufiger Craig-Grundprozeß im LS 5 von 7abc beschrieben, der zur Aufteilung in die Komponenten a, b und c führt.

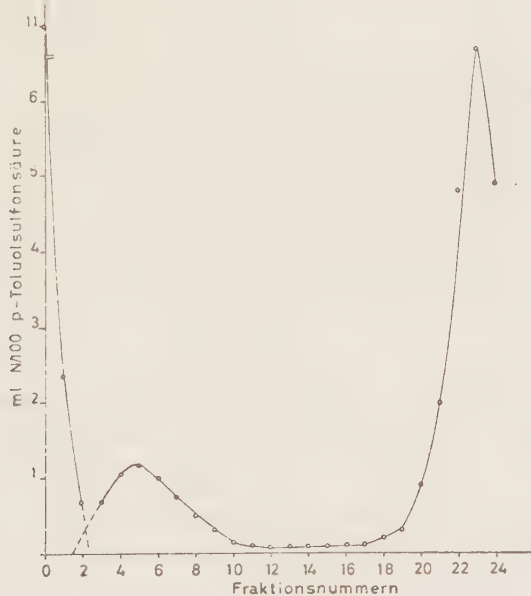


Abbildung 19: Auftrennung eines Gemisches von 7abc durch Craig-Verteilung; Verfahren: 24-stufiger Craig-Grundprozeß, V = 1,6, LS 5 (siehe Tab.9 und 10).

Innerhalb der homologen Reihe 5-8abc ergaben sich folgende Zusammenhänge zwischen log K und Zahl der C-Atome der N-Alkylkette: Eine lineare Beziehung zwischen log K und C-Atom-Zahl

war bei 5-8a, 6-8b und 6-8c feststellbar (Abb. 20). Der abweichende Wert von 5c ist vermutlich methodisch bedingt. Den unerwarteten K-Wert von 5b erklären wir mit einer von 6-8b abweichenden Konstellation.

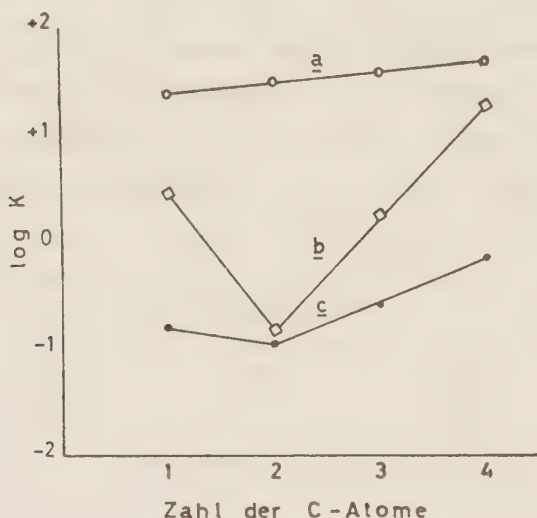


Abbildung 20

Hervorstechend ist der große Trennfaktor von 6ab. Die 6ab-Diastereomeren sind bereits durch 3-maliges Ausschütteln der organischen Phase von LS 1 mit der Wasserphase quantitativ trennbar ($V = 1,6$).

Die Löslichkeitsunterschiede von 6a und 6b in der organischen Phase von LS 1 sind gering. Das ähnliche Lösungsverhalten erklärt sich wie folgt: die freie Solvatationsenthalpie (erkennbar aus dem Verteilungsverhalten) und die Gitterenergie von 6b (Schmp. $195-200^{\circ}\text{C}$) sind erheblich geringer als die von 6a (Schmp. $230-2^{\circ}\text{C}$). Anscheinend ist der Solvatationsprozeß durch Abweichungen von der optimalen Konstellation (maximale Abstände der

beiden protonierten N-Atome) als Folge der 2,6-Dichlorsubstitution gestört.

1.4.2.2. N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamine mit CN-,
C₂H₅O-, C₃H₇O-, (C₂H₅)₂N-Resten in den Benzolringen
(Gruppe B)

Aus Stoffgruppe B waren in LS 1 oder dem ähnlich zusammengesetzten LS 5 nur 11-12abc, 13ab und 18ab trennbar (Tab. 11). Alle anderen Diastereomerenpaare waren aufgrund ihrer ausgeprägten lipophilen Eigenschaften in LS 1, 4, 5, 7 und 9 nicht aufzuteilen. Die K-Werte, durch einstufige Verteilung ermittelt, sind im experimentellen Teil angegeben.

Tabelle 11: Auftrennung von ringsubstituierten N-Butyl-phenyl-methylaminhydrochloriden (c), racem (a)- und meso (b)-N,N'-Dibutyl-1,2-diphenyl-äthylendiamindihydrochloriden durch multiplikative Ionenpaarverteilung - Verfahren : Craig-Grundprozeß

Verb. Nr.	R ₁	LS	n	V	G	α	β	r _{max}	r _{min}
<u>11</u> <u>a</u>					160,00			0	2
<u>11</u> <u>b</u>	4-CN	1	24	1,6	5,33	852,80	30	7	
<u>11</u> <u>c</u>					0,44	2,35	12	21	13
<u>12</u> <u>a</u>					53,33			0	2
<u>12</u> <u>b</u>	4-OEt	5	24	1,6	6,96	371,17	8	6	
<u>12</u> <u>c</u>					0,86	5,99	8	17	13
<u>13</u> <u>a</u>					50,00			0	
<u>13</u> <u>b</u>	4-OPr	1	100	1,0	6,67	333,50	7	11	2-7
<u>13</u> <u>c</u>					5,56	37,09	1	14	13
<u>18</u> <u>a</u>					0,22			81	85
<u>18</u> <u>b</u>	4-NEt ₂	1	100	1,0	0,07	0,02	3	93	
<u>18</u> <u>c</u>					0,07	0,005	1	93	96-100

1.4.2.3. N,N'-Dibutyl-1,2-diaryl-äthylendiamine (Gruppe C)

Die Diastereomerenpaare 19-20 und 22ab aus Stoffgruppe C waren in LS 1, 4, 5, 7 und 9 nicht trennbar. Sie werden aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften praktisch ausschließlich in der organischen Phase der Lösungsmittelsysteme gefunden. Selbst die N-Butyl-arylmethylamine 19-20 und 22c sind von 19-20 und 22ab nicht abtrennbar. Durch einstufige Verteilung wurden die K-Werte ermittelt (siehe Experimenteller Teil).

1.4.3. Ergebnisse der Kristallisationsversuche

Die Trennung von meso- und racem-1,2-Diphenyläthylendiamin wurde durch fraktionierte Kristallisation der NiCl_2 -Komplexe in Alkohol vorgenommen (124, 125).

Die nachfolgenden Ausführungen zeigen, daß aber bereits durch einfaches Umkristallisieren der $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$ und auch der freien Basen eine Trennung der Diastereomeren möglich ist (Tab. 12ab).

Die Löslichkeit von $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$ ist in protonischen Lösungsmitteln in der Regel sehr gut. In apolaren aprotonischen Lösungsmitteln sind sie jedoch unlöslich. In dipolaren aprotonischen Lösungsmitteln, die hydrophile niedermolekulare Aminhydrochloride meist nur wenig lösen, sind die $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$, 1-22ab, durchweg gut löslich (Tab. 12ab).

Diastereomere $\text{ADA} \cdot 2\text{HCl}$ lassen sich in der Mehrzahl der Fälle durch Umkristallisieren in den protonischen Lösungsmitteln Eisessig (1b, 4a, 12b, 13b, 14ab), MeOH (1a, 2ab, 3b, 4b, 7a, 9ab, 10ab, 19a), EtOH (6ab, 18b, 20a) und CHCl_3 (7b, 8ab) trennen (Tab. 13, 14 und 15). Im Falle der Diastereomerenpaare 2ab, 4ab,

Tabelle 12ab : Löslichkeit von N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamindihydrochloriden in

a) protonischen Lösungsmitteln (geordnet nach steigender H-Donator-Kapazität von links nach rechts, zunehmende Acidität)

b) dipolaren aprotischen Lösungsmitteln (geordnet nach fallender Polarität d.h. nach abnehmenden E_T -Werten (11B) von links nach rechts)

abnehmenden E_{eff} -Reihen (113) von links nach rechts)										b)	
Verb. Nr.	R_1	R_2	R_3	CHCl_3	CH_3OH	CH_3COOH	HCOOH	CF_3COOH	DMSO	DMP	
1	a	2-Cl	4-Cl	CH_3	0	0	1	8	9	3	1
	b				0	7	9	9	10	10	9
2	a	2-Cl	4-Cl	C_2H_5	10	10	10	10	10	10	10
	b				9	10	10	10	10	10	10
3	a	2-Cl	4-Cl	C_3H_7	9	10	10	10	10	10	10
	b				9	7	7	7	10	10	9
4	a	2-Cl	4-Cl	C_4H_9	9	10	10	10	10	10	10
	b				9	10	10	10	10	3	2
5	a	2-Cl	6-Cl	CH_3	1	1	1	10	7	9	1
	b				2	6	6	6	10	8	2
6	a	2-Cl	6-Cl	C_2H_5	1	8	9	9	10	9	8
	b				6	3	6	6	10	3	3
7	a	2-Cl	6-Cl	C_3H_7	0	2	1	6	10	2	2
	b				10	10	9	10	10	10	9
8	a	2-Cl	6-Cl	C_4H_8	2	10	7	10	10	10	10
	b				9	7	5	9	10	10	10
9	a	3-Cl	4-Cl	C_4H_9	1	1	1	6	10	9	9
	b				10	10	10	10	10	10	10
10	a	H	4-Ph	"	1	2	1	3	3	4	4
	b				7	6	10	10	10	10	10
11	a	H	4-CN	"	0	2	2	7	2	10	4
	b				9	10	10	10	10	10	9
12	a	H	4-OC ₂ H ₅	"	9	9	3	10	10	10	10
	b				9	10	10	10	10	10	9
13	a	H	4-OC ₃ H ₇	"	9	10	7	10	10	10	10
	b				10	10	10	10	10	10	9
14	a	H	4-OC ₄ H ₉	"	10	10	9	10	10	10	10
	b				10	10	10	10	10	3	10
15	a	H	3-OCH ₂ Ph	"	10	2	3	6	8	9	10
	b				7	7	6	9	7	10	7
16	a	H	4-OCH ₂ Ph	"	1	1	1	1	3	3	1
	b										
17	a	H	4-N(CH ₃) ₂	"	0	0	2	9	6	0	0
	b				2	2	3	9	9	4	2
18	a	H	4-N(C ₂ H ₅) ₂	"	2	7	7	10	10	2	2
	b										
19	a	3-CH=CH-CH=CH-4	"		5	8	5	10	6	5	5
	b			5	1	1	4	3	1	1	
20	a	2-CH=CH-CH=CH-3	"		9	10	10	10	10	10	10
	b			2	3	0	10	3	4	10	
21	a	2-CH=CH-CH=CH-3 &			1	2	1	3	3	4	10
	b			1	1	1	1	3	1	1	
22	a	4-CH=CH-CH=CH-5									
	b										

Löslichkeit(%) : <1% 1-5% 5-10% 10-12,5% 12,5-17% 17-20% 20-25% 25-33% 33-50% 50-100% >100%

Grad : 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tabelle 13: Trennung von racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-di-(2,4- bzw. 2,6- bzw. 3,4-dichlorphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid (Gruppe A) durch Kristallisation; a = racem-ÄDA, b = meso-ÄDA; * Base; R₃ = N-Alkyl

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	1.Fraktion/ Lösungsmittel	2.Fraktion/ Lösungsmittel
<u>1ab</u>	2-Cl	4-Cl	CH ₃	a/MeOH	b/Eisessig
<u>2ab</u>	2-Cl	4-Cl	C ₂ H ₅	b/MeOH-Et ₂ O	a/MeOH-Me ₂ CO
<u>3ab</u>	2-Cl	4-Cl	C ₃ H ₇	b/MeOH	a/Me ₂ CO-Et ₂ O
<u>4ab</u>	2-Cl	4-Cl	C ₄ H ₉	b/MeOH-Et ₂ O	a/Eisessig
<u>5ab</u>	2-Cl	6-Cl	CH ₃	b*/CHCl ₃	a/MeOH
<u>6ab</u>	2-Cl	6-Cl	C ₂ H ₅	a/EtOH-Et ₂ O	b/EtOH-Et ₂ O
<u>7ab</u>	2-Cl	6-Cl	C ₃ H ₇	b/CHCl ₃	a/MeOH
<u>8ab</u>	2-Cl	6-Cl	C ₄ H ₉	b/CHCl ₃	a/CHCl ₃ -Et ₂ O
<u>9ab</u>	3-Cl	4-Cl	C ₄ H ₉	b/MeOH	a/MeOH-Et ₂ O

Tabelle 14: Trennung von racem- und meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-phenyläthylendiamindihydrochloriden mit Ph-, CN-, OC₂H₅-, OC₃H₇-, OC₄H₉-, OCH₂Ph- und N(C₂H₅)₂-Ringsubstituenten (Gruppe B) durch Kristallisation; a = racem-ÄDA, b = meso-ÄDA; * Base, ** Ox, *** DBWS; R = Arylrest

Verb. Nr.	R	1.Fraktion/ Lösungsmittel	2.Fraktion/ Lösungsmittel
<u>10ab</u>	4-Ph	b/MeOH	a/Me ₂ CO
<u>11ab</u>	4-CN	b*/MeOH	a**/MeOH-Et ₂ O
<u>12ab</u>	4-OC ₂ H ₅	b/Eisessig	a/Me ₂ CO
<u>13ab</u>	4-OC ₃ H ₇	b/Eisessig	a/Me ₂ CO
<u>14ab</u>	4-OC ₄ H ₉	b/Eisessig	a/Eisessig-Et ₂ O
<u>15ab</u>	3-OCH ₂ Ph	b*/Me ₂ CO	a*** /DMF-Me ₂ CO-Et ₂ O
<u>16ab</u>	4-OCH ₂ Ph	b*/-	a/Me ₂ CO
<u>18ab</u>	4-N(C ₂ H ₅) ₂	a/Eisessig	b/EtOH

6ab, 9ab und 11ab ist eine Zugabe von Et₂O zu MeOH oder EtOH zur Erniedrigung der Solvation erforderlich (Tab.13 u. 14).

Die lipophilen höher molekularen Diastereomeren 19ab und 22ab (Tab.15) können durch Umkristallisieren in den dipolaren apro-

tonischen Lösungsmitteln CH_3CN und Me_2CO getrennt werden.

Tabelle 15: Trennung von racem- und meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-aryl-äthylendiamindihydrochlorid (Gruppe C) durch Kristallisation; *Base, **PS, ***pTSS; a = racem-ÄDA, b=meso-ÄDA, R=Aryl

Verb. Nr.	R	1.Fraktion/ Lösungsmittel	2.Fraktion/ Lösungsmittel
<u>19ab</u>	1-Naphthyl	b/ CH_3CN	a**/MeOH
<u>20ab</u>	2-Naphthyl	b*/ Et_2O	a***/ EtOH
<u>22ab</u>	9-Phenanthryl	a/ Me_2CO	b/ Me_2CO

Mit Ausnahme der Diastereomerenpaare 1ab, 6ab, 18ab und 22ab fallen beim Umkristallisieren immer die Mesoformen zuerst aus.

Durch Erniedrigung des Solvatationsvermögens durch Zugabe von Et_2O oder Me_2CO (2ab, 3a, 4b, 6ab, 8-16a), durch Austausch des Lösungsmittels durch ein solches von geringerem Solvatationsvermögen oder durch Ersatz von Cl^- durch schlechter solvatierbare Anionen wie Ox (11a) oder DBWS (15a) wird das besser lösliche Diastereomere gewonnen.

Im Falle der Diastereomerenpaare 5-, 11-, 15-16 und 20ab wurde eine Trennung durch Umkristallisieren der Basen erzielt. Auch hier zeigen die Mesoformen die geringere Löslichkeit in protonischen und dipolaren aprotischen Lösungsmitteln, sie fallen als 1.Fraktion an.

Der Vergleich der Kristallisations- und Verteilungsdaten zeigt, daß in der Regel die Racemate eine bessere Löslichkeit in CHCl_3 und größere K-Werte in LS der Zusammensetzung $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ aufweisen als die Mesoformen. Diese Feststellung läßt sich dahingehend erweitern, daß Racemate in der Regel aus protonischen und auch aus dipolaren aprotischen Lösungsmitteln

schlechter (d.h. als 2.Fraktion) auskristallisieren als Mesoformen.

Eine Ausnahme von dieser Regel machen die Diastereomerenpaare 1ab und 18ab ($K_{\text{racem}} > K_{\text{meso}}$); hier fallen die Racemate als 1.Fraktion an.

Bei diesen relativ hydrophilen d.h. durch CHCl_3 schlecht solvatisierbaren Verbindungen (siehe die niederen K_{meso} - und K_{racem} -Werte, auch die Racemate sind schlecht CHCl_3 -löslich) bestimmt die größere Gitterenergie der Racemate, die sich in höheren Schmelzpunkten äußert, die Löslichkeit und damit die Kristallisationsreihenfolge.

Im Falle der Diastereomerenpaare 6-7 und 8ab mit höher schmelzenden Racematen beobachtet man keine Abweichung von der Regel. Bei den relativ lipophilen Verbindungen 7- und 8ab (auch die Mesoformen sind hier gut CHCl_3 -löslich, K_{meso} für 7b: 3,57, 8b: 2,86) bestimmen die Solvatationsprozesse das Ausmaß der Löslichkeit in erster Linie.

Anscheinend sind die Unterschiede in den freien Solvatationsenthalpien bei 7- und 8ab noch so groß (was auch aus den unterschiedlichen K-Werten ersichtlich ist), daß die Mesoformen 7- und 8b trotz ihrer vergleichsweise geringeren Gitterenergie als 1.Fraktion anfallen. Bei 6ab ist die Mesoform in CHCl_3 praktisch unlöslich (ca. 1%), die Racemform dagegen zu ca. 10% löslich. Die Racemform fällt als 1.Fraktion an. Anscheinend überwiegt hier der Einfluß der Gitterenergie. Ausnahmen treten also nur dann auf, wenn bei einer größeren Gitterenergie des Racemats beide Diastereomere durch CHCl_3 nur schlecht solvatisiert werden wie in den Fällen 1ab und 18ab.

1.5. Massenspektroskopie der racem- und meso-N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine(ÄDA) und N-Alkyl-arylmethyl-amine(AMA)

Im Rahmen von Studien zum Metabolismus von N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamindihydrochloriden (ÄDA.2HCl) und N-Alkyl-arylmethylaminhydrochloriden (AMA.HCl)(Verbindungen mit einer ausgeprägten MAO-blockierenden Wirkung)(72) wurden in dieser Arbeit eingehende massenspektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Eine systematische Bearbeitung der beiden Stoffklassen erfolgte bisher nicht. Ausgenommen ist die Angabe des Basispeaks (m/e 188, M/2) und eines weiteren Peaks mit der zweithöchsten Intensität (m/e 106) für N,N'-Dicyclohexyl-1,2-diphenyl-äthylendiamin.

Das Fragment 106 entsteht durch Cyclohexen-Eliminierung aus Fragment M/2, nachweisbar durch ein korrespondierendes metastabiles Ion bei m/e 59,8 (82,83).

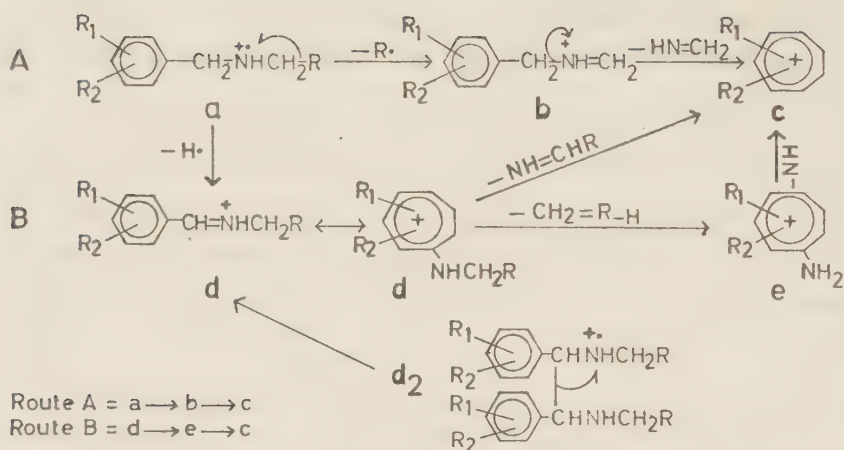
Die charakteristischen Fragmentierungsschemata (siehe Schema 7) von ÄDA und AMA sind nachstehend aufgeführt:

N-Alkyl-arylmethyl-amin-hydrochloride (AMA.HCl)

N-Alkyl-arylmethyl-amin-hydrochloride (AMA.HCl) durchlaufen die beiden Abbauewege A und B, wobei gewöhnlich das Ion c (resonanzstabilisiertes Tropyliumion) als Basispeak beobachtet wird. Bei AMA wird A, die Spaltung der N-benachbarten C-C-Bindung, in der Regel gegenüber B bevorzugt. Metastabile Peaks der Übergänge von Route A und B zeigen, daß beide Wege existieren.

N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamindihydrochloride(ÄDA.2HCl)

Bei ÄDA.2HCl ist Ion d in den meisten Fällen der Basispeak. Die



* Metastabile Peaks zu Transitionen a→b, b→c, d→e, d→c und e→c

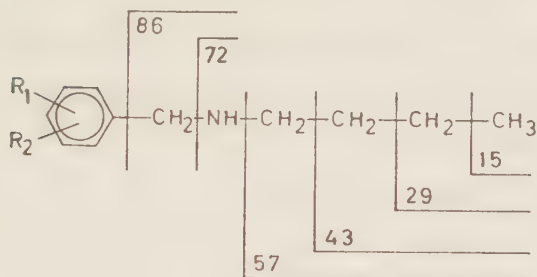
Schema 7: Hauptfragmentierung von AMA und ADA

mögliche Bildung eines doppeltgeladenen ADA-Ions, das wie Fragment d bei M/2 erscheinen würde, kann aufgrund des beobachteten Isotopenverhältnisses ausgeschlossen werden. Es entspricht dem berechneten Isotopenverhältnis von Fragment d. Beweisend für ADA ist das Fehlen eines ausgeprägten Peaks für Fragment a und b und der korrespondierenden metastabilen Peaks für die Übergänge a - b und b - c, die bei AMA beobachtet werden.

Der Molekülpeak wird nur in seltenen Fällen beobachtet. Das einfach geladene Molekülion ist so instabil daß es augenblicklich unter Abspaltung von Aldimylradikal in das Fragment d übergeht. Die für Amine typische β-Spaltung ist im Falle der ADA in der N-Alkylkette und zwischen C-Atom 1 und 2 möglich (104a,126,127a). Beobachtet wird ausschließlich der 2.Spaltungstyp, da stabilere Fragmente (Aldimylradikal und Fragment d) gebildet werden.

In den Massenspektren der ADA und AMA treten ferner Fragmente mit kleinen Massen (m/e 28,29,41,43,44,57,72,84,85 und 86) auf,

die allerdings einen geringen diagnostischen Wert aufweisen. Die Bildung dieser Ionen ist mit einer stufenweisen Spaltung der N-Alkylaminomethyl-Kette erklärbar (Schema 8).



Schema 8 : Zerfall der N-Alkylaminomethyl-Kette

Ein anderes allgemeines Charakteristikum der ÄDA und AMA ist das Vorkommen von Ionen der Masse 91,90,89,65,39,79,78,77,53,52 und 51, welche die aromatische Natur der Verbindungen widerspiegeln.

Neben diesen für alle ÄDA und AMA gültigen Abbauewege gibt es noch weitere spezifische Abbau- und Umlagerungsreaktionen, nach denen die untersuchten Verbindungen in folgende Gruppen eingeteilt wurden:

- 1.5.1. ÄDA und AMA mit Halogen-substituierten Arylresten (1-9abc)
- 1.5.2. ÄDA und AMA mit Äthergruppierungen in den Arylresten:
 - 1) Alkoxyverbindungen (12-14abc)
 - 2) Benzyloxyverbindungen (15-16abc)
- 1.5.3. ÄDA und AMA mit Dialkylaminogruppierungen in den Arylresten (17bc und 18abc)
- 1.5.4. ÄDA und AMA mit folgenden Arylresten
 - 1) 4-Diphenyl (10abc)
 - 2) 4-Cyanphenyl (11abc)
 - 3) 1- bzw. 2-Naphthyl (19-20abc)

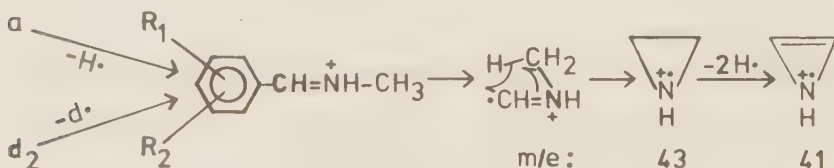
- 4) Anthracen (21c)
 5) Phenanthren (22abc)

1.5.1. ADA und AMA mit Halogen-substituierten Arylresten
 (1-9abc)

Ein vollständiges Zerfallschema für Chlor-substituierte ADA und AMA ist nachstehend aufgeführt. Die Fragmentierungswege sind für ein Diastereomerenpaar identisch.

Die Wege A und B enden in der Bildung eines stabilen Tropylium-ions (siehe Tabelle 16 und Schema 9). Auf dieser Stufe randomisieren die Ringsubstituenten, so daß die weiteren Fragmente für 2,4-, 2,6- und 3,4-Dichlorphenyl-Derivate identisch sind. Sie variieren nur in ihrer Intensität.

Die Fragmentierung entsprechend C,D,E und F ist für Cl-substituierte Aromaten typisch. Entsprechende Fragmente, die durch Verlust von Cl., :CCl₂, C₂HCl oder C₂Cl₂ gebildet werden, sind in allen Fällen nachweisbar (Abb.22). Überraschend ist das Auftreten von Peaks bei m/e 43 und 41 im Falle von 1abc und 5abc. Die beiden Fragmente werden vermutlich gemäß der nachstehenden Gleichung gebildet:



Charakteristisch ist für Cl-substituierte ADA und AMA das Auftreten von 2 metastabilen Peaks, die jeweils einem Übergang entsprechen (Tab. 17) (104f).

So beobachtet man z.B. für 6c 6 metastabile Peaks entsprechend

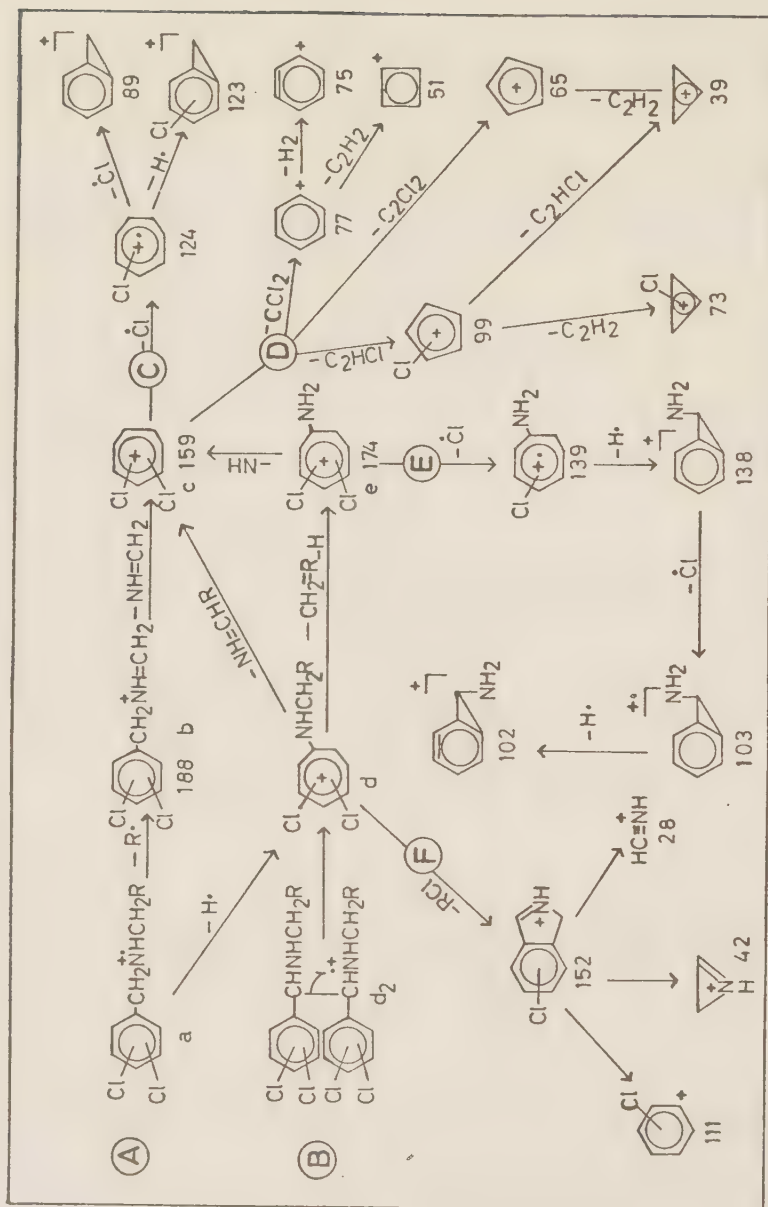
Tabelle 16 : Relative Ionen-Intensität : ÄDA und AMA mit Halogen-substituierten Arylresten (Gruppe 1.5.1.)

Ion m/e	Verbindung Nr.														
**	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
a	42	10	40	11	11	11	15	58	25	14	7	5	10	10	59
b	100	100	100	5	5	37	43	11	81	3	2	53	100	100	100
c	55	3	36	4	5	100	98	20	100	4	3	100	4	4	52
d	100	100	100	100	100	10	100	100	5	100	100	1	100	100	100
e	4	1	3	12	11	4	15	34	9	18	11	4	2	2	5
152	4	3		2	2	1	2	4	3	3	2	1	11	13	5
139	1			1	1	1		2			1		1	1	
138	2			2	2	1	1	2	2		1		1	2	3
124	6			1	1	4	4	2	15				1	1	6
123	18	1	16	3	3	10	7	5	26		1	8	3	3	16
111	7	1	7	7	6	4	4	10	8	3	1	2	4	4	8
103	1	2		1	1	2	1	1	1				1	1	4
102	2	1		2	1	1	1	2	3			1	2	3	3
99	5	2		1	1	3	2	1	8			2	1	2	6
89	20	1	20	3	1	10	8	4	34	1	1	11	6	8	26
77	4	1		2	2	2	2	2	4	3		1	2	2	7
75	12	5	13	3	1	5	4	3	13		1	1	5	7	14
73	8	1	8	1	1	4	3	2	10			2	1	2	9
65	2					1	1		2				1	1	20
51	5	1		1	1	2	3	2	7	2		1	1	2	7
43	43	8	25	2	2	2	16	34	19	5	100	3	2	2	44
41	5	7	8	2	2	2	12	22	21	16		8	2	2	6
39	6	3	8	1	2	3	5	4	15	4	2	4	1	2	7
28	13	4	7	19	20	6	13	29	36	20		9	5	4	4

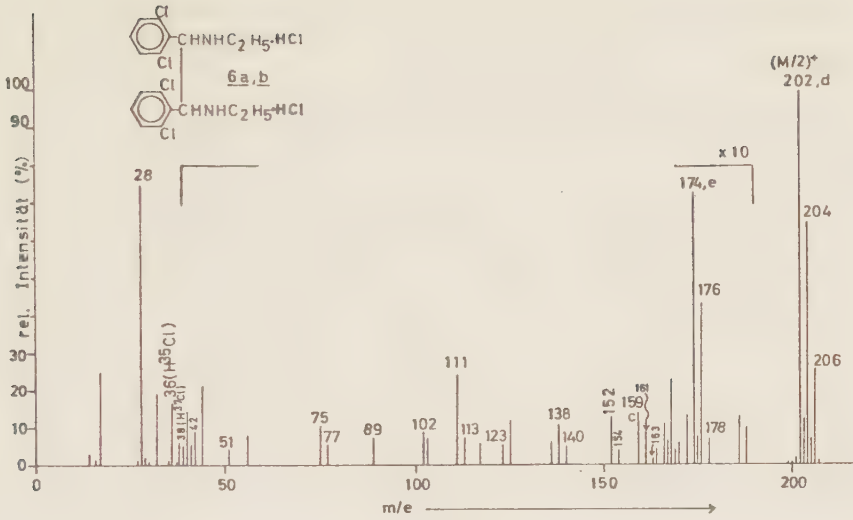
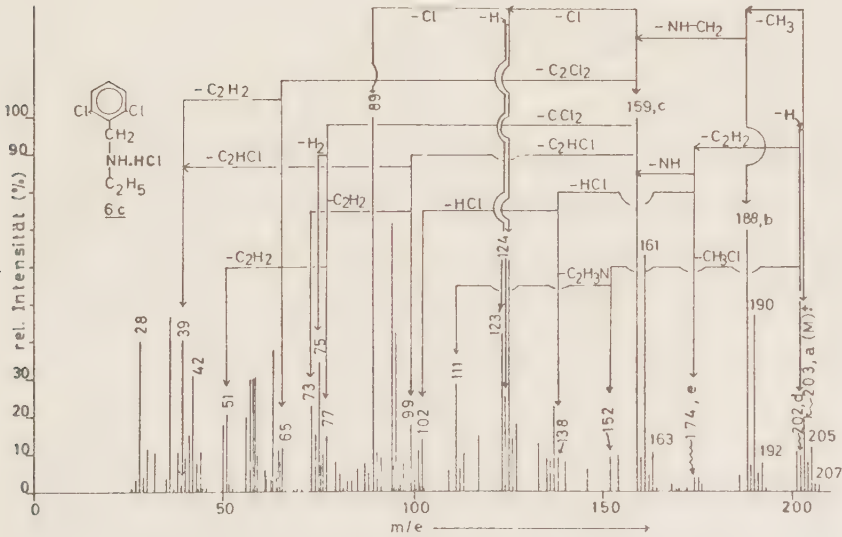
Ion m/e	Verbindung Nr.														
**	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
a	12	12	20	11	13	33	13	13	6	15	6	8			
b	2	1	70	5	2	81	2	16	83	20		58			
c	2	1	100	4	4	100	4	30	100	32	4	100			
d	100	100	10	100	100	14	100	100	2	100	41	1			
e	9	7	4	18	28	20	22	37	4	28	8	5			
152	1	2	1	5	6	18	4	20	3	9	4	1			
139	1	1	1	1	1	2	1	4		3	7				
138	1	1	1	2	2	7	1	5		2	4				
124	1	1	3	1	1	31	1	3	4	3	6	11			
123	1	1	4	2	1	35	1	8	8	7	12	15			
111	2	4	3	4	5	19	2	7	2	5	22	2			
103	1	1	1	1	1	3	1	4		2					
102	1	1	1	2	2	8	1	5		3					
99	1	1	3	1		22	2	2		2	9	2			
89	1	1	10	3	3	37	1	9	11	5	4	18			
77	1	1	2	2	2	13	1	4	2	4	8	1			
75	1	2	4	2	2	32	1	5	3	4		3			
73	1	1	2	1		27	2	2		2		2			
65	1	1	1			6		1		1					
51	1	1	2	1	1	18		6	2	3	4	1			
43	10	12	7	8	5	10	5	7	6	5	100	3			
41	1	1	2	10	13	33	7	33	9	20	41	8			
39	1	1	2	2	2	32		15	6	9	13	4			
28	75	45	40	20	19	38	4		11		19	5			

** siehe Schema 9

Schema 9: Fragmentierung von ÄDA und AMA mit Halogen-substituierten Arylresten (Gruppe 1.5.1.)



Haupttrouten: A und B Spezielle Routen: C,D,E und F Dominierende Routen: A,B,C und D

Abbildung 21: Massenspektrum von **6a/6b**Abbildung 22: Massenspektrum von **6c**

den Übergängen $a \rightarrow b$, $b \rightarrow c$, $d \rightarrow e$:

Übergang 1 :	$a \longrightarrow b$	+	$\cdot\text{CH}_3$
	203^+	188^+ ;	m.s. 174,11
	205^+	190^+ ;	m.s. 176,10
Übergang 2 :	$b \longrightarrow c$	+	$\text{HN}=\text{CH}_2$
	188^+	159^+ ;	m.s. 134,47
	190^+	161^+ ;	m.s. 136,43
Übergang 3 :	$d \longrightarrow e$	+	C_2H_4
	204^+	176^+ ;	m.s. 151,84
	206^+	178^+ ;	m.s. 153,81

Tabelle 17: Korrespondierende metastabile Peaks zu den
Übergängen (siehe Schema 9) (Gruppe 1.5.1.)

Verb. Nr.	$a \longrightarrow b$			Übergänge $b \longrightarrow c$			$d \longrightarrow e$		
Ber.	174,1/176,1/178,1			134,5/136,4/138,4			149,9/151,8/153,8		
<u>a</u>	-	-	-	-	-	-	-	+	+
<u>6</u> <u>b</u>	-	-	-	-	-	-	-	+	+
<u>c</u>	+	+	-	+	+	-	-	+	+
Ber.	162,9/164,8/166,8			134,5/136,4/138,4			140,2/142,1/144,0		
<u>a</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>7</u> <u>b</u>	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<u>c</u>	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Ber.	153,0/154,9/156,9			134,5/136,4/138,4			131,6/133,5/135,4		
<u>a</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>4</u> <u>b</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>c</u>	-	-	-	+	+	-	+	-	-
<u>a</u>	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<u>8</u> <u>b</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>c</u>	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<u>a</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>9</u> <u>b</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>c</u>	-	-	-	+	+	-	+	-	-

Die postulierten Fragmentierungswege werden weiterhin durch das

Auftreten entsprechend der Isotopenpeaks in den höheren Massenbereichen bestätigt (Abb. 21,22: MS von 6a/b bzw. 6c).

1.5.2. ADA und AMA mit Äthergruppierungen in den Arylresten (12-16abc)

Im nachfolgenden Schema 10 ist der Zerfall von ADA und AMA mit Äthergruppierungen am Beispiel von 13c beschrieben (Abb. 24). Die Intensität der Ionen a-h (Tabelle 18) und zahlreiche metastabile Peaks (Tab. 19) bestätigen die wichtigen Abbauwege A, B und C, sowie weitere Fragmentierungsschritte.

Ionen d und c liefern den Basispeak für ADA und AMA (Abb. 23,24: MS von 13a/b bzw. 13c) mit Ausnahme von 15c und 16c, wo Ion m/e 91 die höchste Intensität aufweist:



Häufig beobachtet man Peaks bei m/e 177, 149 und 148 (Weg G) und bei m/e 178, 135 und 134 (Wege C und F), Folgeprodukte des Ions d. Diese und weitere Ionen, die durch Abspaltung der Fragmente R., RO., H., CO, CHO. und CH₂O resultieren, entsprechen dem charakteristische Abbau von Phenoläthern (104g, 127b, 128).

1.5.3. ADA und AMA mit Dialkylaminogruppierungen in den Arylresten (17bc und 18abc)

Die wichtigsten Fragmente, die man im Massenspektrum der Dialkylamin-substituierten Verbindungen findet, sind den Hauptabbauwegen A und B zuzuordnen. Fragmente mit einer Dialkylamino-gruppe weisen eine Anzahl benachbarter Peaks auf, die sich von

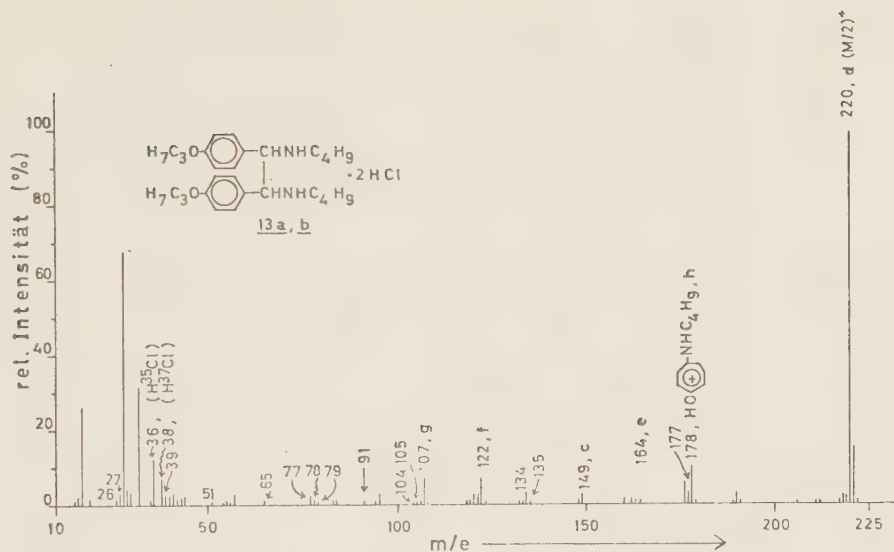
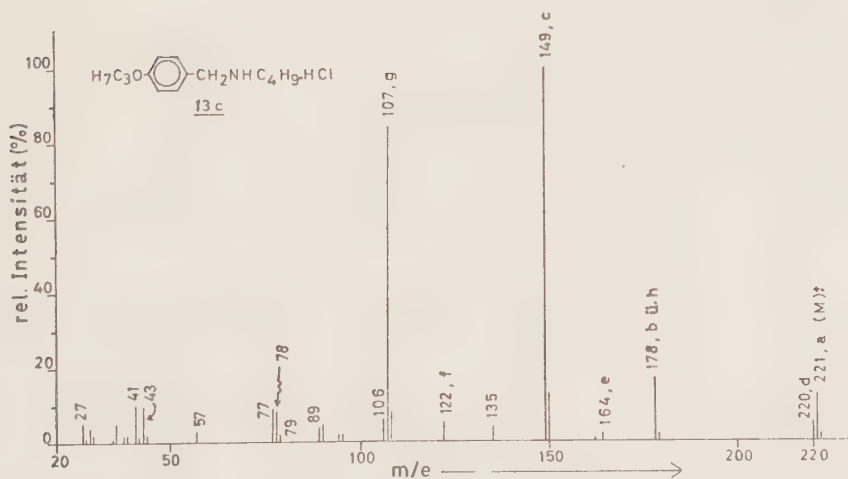
Abbildung 23: Massenspektrum von 13a/13bAbbildung 24: Massenspektrum von 13c

Tabelle 18 : Relative Ionen-Intensität: ÄDA und AMA mit Äthergruppierungen in den Arylresten (Gruppe 1.5.2.)

Ion m/e **	Verbindung Nr.											
	12			13			14			15		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
a	16,0	15,6	11,5	15,8	18,0	12,8	19,4	67,4	13,7	97,0	94,0	5,0
b		0,5	13,0			16,7			12,5		2,0	14,3
c	7,9	3,6	100,0	2,9	7,7	100,0	1,1	1,0	100,0	3,0	3,0	47,6
d	100,0	100,0	3,8	100,0	100,0	4,9	100,0	4,5	6,8	100,0	100,0	2,1
e	1,9	1,7	2,8	0,5	15,4	5,3	10,0	25,8	6,8	4,5	4,5	2,3
f	6,6	6,2	2,5	7,3	21,8	84,3	10,0	8,4	86,4	10,9	7,9	1,4
g	6,6	2,9	44,5	7,4	15,4	16,7	5,5	4,5	13,7	6,9	8,9	3,9
h	4,7	4,5	0,9	10,5	15,4	16,7	11,0	4,5	6,8	1,4	23,8	1,4
178	4,7	4,4	0,9	10,5	15,4	16,7	11,0	4,5	6,8	1,9	4,4	1,9
177	1,9	0,8	0,2	3,5	9,0	100,0	3,3	37,1		7,4	4,4	1,9
149	1,9	0,9	0,2	2,9	7,7	100,0				33,3	8,7	0,6
148	3,8	1,6	0,3	1,1	2,6					1,9		0,1
135	7,9	3,6	100,0	0,8	5,1	3,9	1,7	2,2	6,8	11,1	6,5	3,8
134	4,7	2,0	0,8	3,3	10,3	5,9	3,9	9,9	6,8	4,4		2,5
106	1,3	0,7	2,0	1,0	6,4		2,2	2,0				4,4
105		0,5	0,6	0,6	34,6		10,0	1,5		1,3	7,4	1,3
104		0,3	0,4	0,5				1,0			1,3	0,4
91	2,9	1,3	0,8	0,9	5,1	4,3	1,1		2,3	92,6	71,7	100,0
90		0,2	1,8	0,3		4,9			3,4		3,0	2,5
89		0,6	1,5	0,3		2,0			3,0		7,0	3,3
79	1,9	0,6	4,0	1,9	5,1	7,9	2,2	0,8	2,3		17,4	6,6
78	1,9	0,6	6,7	0,9	5,1	8,8	6,6		5,1		26,1	7,5
77	3,8	2,0	4,0	2,2	24,4		1,7	3,0	8,0	7,4	6,5	18,8
65	1,5	0,7	1,0	0,9	5,1							1,3
53		0,2	1,1	0,3							4,8	1,3
52		0,2	1,1	0,3							12,6	4,4
51	1,9	0,5	1,1	0,6	7,7	2,0	1,7	0,8	2,3		9,1	3,4
39	3,8	1,2	2,1	2,4	9,0	5,3	2,4	0,8	4,6			9,0
27	7,6	1,8	2,1	2,8	9,0		1,1					5,5
26	3,8	0,7	0,4	0,8	5,1							1,0

** siehe Schema 10

Tabelle 19 : Korrespondierende metastabile Peaks zu den Übergängen (siehe Schema 10)
(Gruppe 1.5.2.)

Verb. Nr.	Übergänge															
	a	b	c	d	e	e	c	e	f	c	g	d	h	h	f	g
Ber. 129,93	111,13	109,22	121,50	99,20	84,81	153,81	83,62	74,03	55,41	58,33	61,34	87,04	46,43			
12 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
13 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Ber. 143,37	124,73	122,25	135,37	90,76	76,84	144,02	83,62	74,04	55,41	58,33	55,58	87,04	46,43			
13 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
14 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Ber. 156,87	138,38	135,40	149,26	83,62	70,24	135,40	83,62	74,03	55,41	58,33	50,80	87,04	46,43			
14 $\frac{a^{**}}{b^{***}} \frac{c}{d}$	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
15 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Ber. 189,87	171,72	167,70	183,06	70,21	58,12	118,22	83,62	74,03	55,41	58,33	42,04	87,04	46,43			
15 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
16 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16 $\frac{a}{b} \frac{c}{d}$	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

* weitere metastabile Peaks bei 88, 75, 62,5; ** weitere metastabile Peak bei 94-95;

*** weitere metastabile Peaks bei 62-63, 85-86, 94-95; § weitere metastabile Peaks bei 62-63, 75-76, 85, 88; §§ weitere metastabile Peaks sind den Übergängen f-104, f-105 und 177-149 zuzuordnen.

diesen durch Verlust von H., 2H., R., R₂N. und RN=CH₂ ableiten. Ferner korrespondieren mit ihnen Halbmassenpeaks mit ungerader Massenzahlen, ein Charakteristikum für N-haltige Verbindungen (104h). Bei den ÄDA 17b und 18ab bildet Fragment d jeweils den Basispeak. Im Falle der AMA beobachtet man nur bei 18c Fragment c als Basispeak. Bei 17c zeigt dagegen der Peak m/e 43 die größte Intensität, jedoch Fragment c bildet hier den zweithöchsten Peak, 52%. Die Ergebnisse sind im experimentellen Teil unter den entsprechenden Verbindungen aufgeführt.

1.5.4. ÄDA und AMA mit verschiedenen Arylresten (10-11abc, 19-20abc, 21c und 22abc)

Die Massenspektren der ÄDA und AMA in dieser Klasse zeigen die charakteristischen Hauptfragmentierungswege A und B wie aus Schema 11 ersichtlich ist. Von spezieller Bedeutung ist die Aufspaltung nach C und D, die für diese Verbindungen typisch ist. Die Spaltung erfolgt homo- und heterolytisch, mit und ohne gleichzeitige H-Umlagerung (Route D). Als Folge dieser Fragmentierungsvorgänge entsteht eine Anzahl von Ionen, h, g und f, deren Massen mit den aromatischen Resten (Ar)⁺, (Ar + H)⁺ und (Ar + 2H)⁺ korrespondieren (Schema 11 und Tab.20). Die Fragmente h, g und f sind ein charakteristischer Hinweis für die Größe des aromatischen Restes (Abb.25,26: MS von 10a/b bzw. 10c). Die Eliminierung der gesamten Seitenkette vom aromatischen Kern unter Verbleib der positiven Ladung am N, die mit, ohne oder retroverter Abspaltung eines Protons erfolgt, erlaubt die Identifizierung des N-Alkylamino-methyl-Restes (Route D). Der Verlust von H. am aromatischen Ring gefolgt von der Eliminierung eines Alkylrestes(R.) aus der N-Alkylkette führt zu hochstabilen 5- und 6-Ringstrukturen(Route C). Metastabile Peaks zu den Transi-

Schema 11: Fragmentierung von ÄDA und AMA mit verschiedenen Arylresten (Gruppe 1.5.4.)

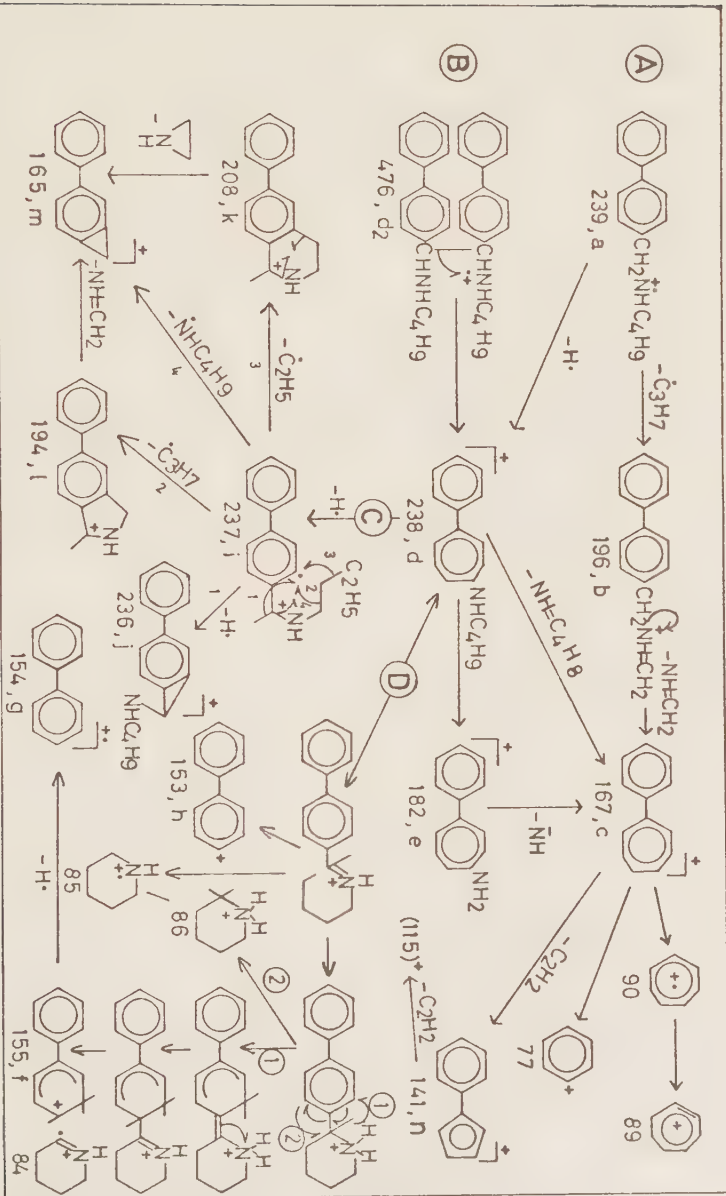
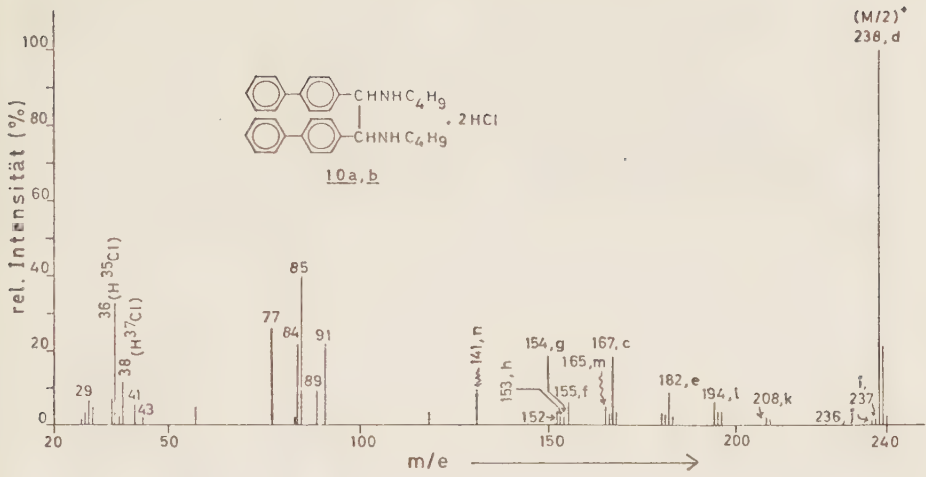
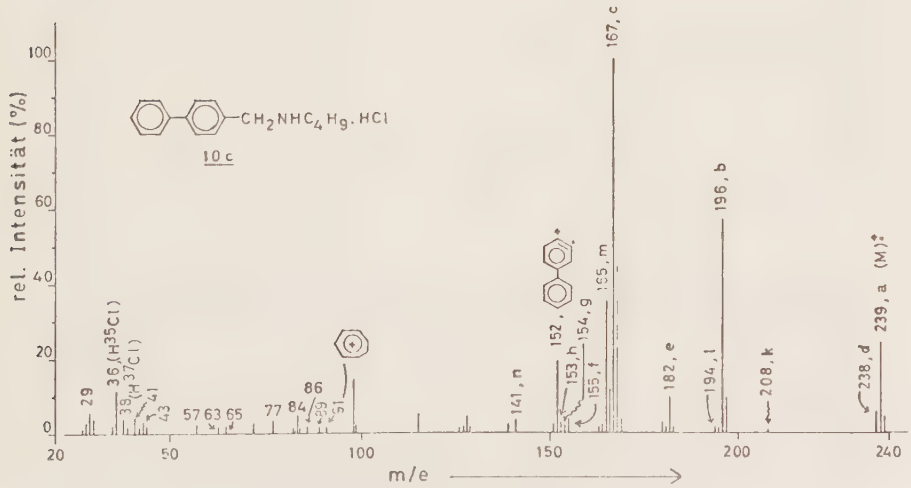


Tabelle 20 : Relative Ionen-Intensität: ÄDA und AMA mit verschiedenen Arylresten
(Gruppe 1.5.4.)

Ion m/e *	Verbindung Nr.											
	10			11			19			20		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
a	20,9	10,0	23,5	15,4	17,4	4,9	39,4	46,5	13,4	18,3	86,3	9,5
b	3,1		57,0	6,5	9,9	78,7	0,7	2,0	16,4	1,4	3,0	23,0
c	17,8	11,5	100,0	37,4	35,8	100,0	7,9	14,0	100,0	13,5	18,1	100,0
d	100,0	47,7	6,0	100,0	100,0	1,8	100,0	100,0	3,0	100,0	100,0	1,2
e	8,6	10,0	9,5	25,2	27,0	9,3	13,3	25,0	3,0	9,5	32,4	3,5
f	5,5	13,1	4,0	4,7	5,9	2,9	17,7	33,0	3,3	12,5	36,3	4,0
g	1,2		2,5	4,1	3,2	2,2	3,9	7,0	3,3	4,3	9,8	4,5
h	1,8	9,2	5,0	6,1	5,1	3,1	3,9	7,0	3,0	4,1	7,4	4,0
i	1,2			2,8	3,5		3,5	4,0		6,8	5,4	
j	1,0			4,2	4,8		2,0	2,5		2,7	2,0	
k	1,2			15,4	10,4	3,1	1,5	2,5		4,1	5,9	
l	6,1		2,0	36,5	39,6	1,6	16,8	27,0	5,2	14,9	26,5	1,5
m	4,3	9,2	35,5	3,3	2,4	9,8	1,3	2,5	14,2	3,4	3,0	7,0
n		8,5	3,5		2,7		2,0	2,5		4,1	3,0	21,0
												1,0
91		21,5	1,5	2,3	1,6	4,0	1,7		1,0	5,4		1,5
90				3,3	2,7	9,8						
89		8,5	1,5	8,4	7,2	30,5			1,0			1,5
86			1,5			1,3			1,0			1,5
85		41,5			1,4	11,0	0,5	0,5	5,2	2,0		9,0
84	2,1	21,5	1,0	7,9	7,2	7,8	0,5		1,0	4,1		1,5
83		26,2	3,5	31,3	3,5	3,1				3,4		0,5
77			1,0	3,3	1,4	7,8				1,4		2,5
65		100,0	3,0	8,9	5,6	14,7	3,0	5,5	2,2	8,8	5,4	6,2
43	1,2	58,5	4,5	27,1	20,9	7,1	4,9		3,0	13,5		4,0
39	5,5	16,2	2,0	10,1	6,4	11,1			3,0	2,7		1,0
29	6,8	32,3	6,0	25,2	19,3	13,8	3,5	4,5	5,2	10,8		2,7

** siehe Schema 11

Abbildung 25: Massenspektrum von **10a/10b**Abbildung 26: Massenspektrum von **10c**

tionen $a \rightarrow b \rightarrow c$, $d \rightarrow e \rightarrow c$ und $d \rightarrow c$ (Tab. 21) bestätigen die Hauptfragmentierungswege A und B.

Tabelle 21 : Korrespondierende metastabile Peaks zu den Übergängen (siehe Schema 11)

Verb. Nr.	Übergänge									
	$a \rightarrow b$	$b \rightarrow c$	$d \rightarrow e$	$d \rightarrow c$	116→114	116→89	116→65	$k \rightarrow m$	$c \rightarrow n$	$d \rightarrow f$
Ber.	111,8	92,8	91,8	72,0	112,0	68,3	36,5	82,8	119,0	100,9
<u>10</u> <u>a</u>	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
<u>b</u>	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
<u>c</u>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
Ber.	160,7	142,3	139,2	117,2	112,0	68,3	36,5	130,9	69,8	57,8
<u>11</u> <u>a</u>	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
<u>b</u>	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
<u>c</u>	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Ber.	135,7	117,0	114,8	93,8	112,0	68,3	36,5	106,2	93,8	78,5
<u>19</u> <u>a</u>	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
<u>b</u>	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
<u>c</u>	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-
<u>20</u> <u>a</u>	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-
<u>b</u>	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
<u>c</u>	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Ber.	184,0	165,8	162,0	139,3	112,0	68,3	36,5	154,0	142,5	122,3
<u>22</u> <u>a</u>	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
<u>b</u>	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
<u>c</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2. Prüfung der N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine am DMBA-induzierten hormonabhängigen Mammatumor der Sprague-Dawley-Ratte

Ergebnisse und Diskussion:

Aus den Versuchsserien 1 und 2 (Tab. 22) ist ersichtlich, daß die Verbindungen 4-, 8-, 9-, 12-14ab keine merkliche Aktivität am DMBA-induzierten hormonabhängigen-Mammatumor der Ratte aufweisen.

Tabelle 22: Ergebnisse der Tumorrhemmsversuche der Versuchsserien (VS) 1-3 mit jeweils 5 Tieren, die mit einer Dosis von 3×10^{-3} Mol/kg Ratte behandelt wurden(s.c.)

VS	Verb.Nr.	SM	T/C	TZ	Wirkung							
					VR		TH		KH		NT	
					Zahl	%*	Zahl	%*	Zahl	%*	Zahl	%*
1	Kontr.1	MC	-	11	-	-	-	-	6	55	5	45
	<u>4a</u>	"	0,90	8	-	-	1	13	5	62	2	25
	<u>4b</u>	"	1,08	9	1	11	-	-	5	56	3	33
	<u>8a</u>	"	0,84	15	-	-	1	7	6	40	8	53
	<u>8b</u>	"	0,75	10	-	-	1	10	6	60	3	30
2	Kontr.2	DMSO	-	7	3	43	2	29	2	29	-	-
	<u>9a</u>	MC	1,53	14	1	7	-	-	6	43	7	50
	<u>9b</u>	"	1,19	6	-	-	1	17	4	67	1	17
	<u>12a</u>	DMSO	1,63	9	-	-	-	-	6	67	3	33
	<u>12b</u>	MC	1,99	12	-	-	-	-	7	58	5	42
	<u>13a</u>	DMSO	1,77	12	-	-	-	-	5	42	7	58
	<u>13b</u>	MC	1,68	5	-	-	-	-	5	100	-	-
	<u>14a</u>	DMSO	2,02	15	-	-	2	14	5	33	8	53
3	<u>14b</u>	MC	1,48	12	-	-	1	8	9	75	2	17
	Kontr.3	DMSO	-	7	-	-	1	14	6	86	-	-
	<u>4a</u>	MC	0,93	13	-	-	-	-	9	69	4	31
	<u>4b</u>	"	1,05	8	-	-	3	37	4	50	1	13
	<u>8a</u>	"	1,12	16	-	-	1	6	8	50	7	44
	<u>8b</u>	"	1,30	21	1	5	1	5	8	38	11	52
	<u>9a</u>	Mo	0,79	9	-	-	-	-	6	67	3	33
	<u>9b</u>	MC	0,93	7	-	-	1	14	4	57	2	29
	<u>10a</u>	"	1,73	17	-	-	3	18	4	23	10	59
	<u>10b</u>	"	1,13	11	-	-	1	9	5	46	5	46
	<u>15b</u>	"	1,42	11	-	-	1	9	6	55	4	36
	<u>16a</u>	DMSO	1,33	10	-	-	-	-	5	50	5	50
	<u>16b</u>	MC	1,04	5	-	-	3	60	2	40	-	-
	<u>17b</u>	Sal	1,40	14	-	-	-	-	8	57	6	43
	<u>18a</u>	"	1,13	14	-	-	-	-	8	57	6	43
	<u>18b</u>	"	1,40	17	-	-	-	-	7	41	10	59
	<u>19a</u>	MC	0,52	7	-	-	3	43	3	43	1	14
	<u>19b</u>	"	1,51	12	-	-	1	8	5	42	6	50
	<u>20a</u>	Mo	2,06	17	-	-	-	-	8	47	9	53
	<u>20b</u>	MC	0,61	10	-	-	4	40	3	30	3	30

Abkürzungen: VS : Versuchsserien

SM : Suspensionsmittel bzw. Lösungsmittel (siehe Experimenteller Teil)

MC : Methylzellulose (MH 2000 Höchst), DMSO : Dimethylsulfoxid

Mo : Mowiol (N 50-88), Sal : NaCl-Lösung 0,9%

T/C: Gesamtumorfläche der Behandlungsgruppe/Gesamtumorfläche der Kontrolle am letzten Versuchstag

VR : völlige Rückbildung des Tumors während des Versuches

TH : teilweise Hemmung, kein oder rückläufiges Flächenwachstum

KH : keine Wachstumshemmung

NT : neuauftretene Tumoren zwischen 6.Versuchstag und Versuchsende

* : berechnet nach VR (bzw. TH, KH, NT)/TZ x 100

Die Substanzen 4- und 8ab (VS 1) und 9ab (VS 2) wurden in einen Wiederholungsversuch genommen (VS 3). Nur 4b zeigte in diesem Versuch eine leicht verbesserte Wirkung (TH 37%). Von Interesse sind die Verb.16b,19a und 20b(VS 3), die bei etwa der Hälfte der Tumoren eine teilweise Hemmung hervorriefen. Bei 19a und 20b waren zudem die T/C-Werte wesentlich niedriger (0,52 bzw. 0,61) als bei den Kontrollen. Die tumorhemmende Wirkung von 19a könnte auf antiöstrogenen Eigenschaften beruhen. Sie hemmt im in vitro-Versuch kompetitiv die Östradiol-Rezeptor-Wechselbeziehung. Für 20b konnte ein solcher Effekt nicht nachgewiesen werden. Nicht auszuschließen ist jedoch eine Bioaktivierung von 20b zu einem antiöstrogenen Metabolit (129). Wahrscheinlich sind die antiöstrogenen Eigenschaften der ÄDA nicht allein für die mammatumorhemmende Wirkung verantwortlich. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß die Verbindungen 5-, 6- und 7ab in vitro zwar eine Hemmung der Östradiol-Rezeptor-Wechselbeziehung verursachen, im Tierversuch aber keine mammatumorhemmenden Eigenschaften aufweisen. Vermutlich sind an den mammatumorhemmenden Eigenschaften der ÄDA weitere Wirkursachen beteiligt, z.B. Beeinflussung des Prolactinspiegels und appetitzügelnde Eigenschaften aufgrund adrenotroper Wirkungsqualitäten, cytotoxische Eigenschaften. Es wurde in früheren Untersuchungen gezeigt (4), daß Zusammenhänge zwischen Futteraufnahme (Gewichtsverlust) und Tumorrückgang bestehen.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Herstellung der Alkoxybenzaldehyde (130,131,132)

Eine Lösung von 0,3 Mol Oxybenzaldehyd, 0,35 Mol Alkylhalogenid und 0,4 Mol Kaliumhydroxid in 180 ml Äthanol wird auf dem Wasserbad 6 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Dann verdünnt man mit der dreifachen Menge Wasser, trennt den öligen Alkoxybenzaldehyd ab und extrahiert die wässrige Phase mit Chloroform. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Die folgenden Alkoxybenzaldehyde wurden hergestellt:

1.1. 4-Propoxybenzaldehyd (131,132)

aus 4-Oxybenzaldehyd und n-Propylbromid

Ausbeute 85% d.Th., Sdp._{O,12} 135-42°C, farbloses Öl
C₁₀H₁₂O₂ (164,2)

1.2. 4-Butoxybenzaldehyd (131,132)

aus 4-Oxybenzaldehyd und n-Butylchlorid

Ausbeute 52% d.Th., Sdp._{O,2} 99-104°C, farbloses Öl
C₁₁H₁₄O₂ (178,2)

2. Herstellung der Schiffischen Basen

Die Synthese der Schiffischen Basen erfolgte nach folgender Vorschrift:

Zu 0,3 Mol Aldehyd läßt man unter Wasserkühlung und Schütteln 0,33 Mol Alkylamin zufließen. Unter Erwärmung und Wasserabscheidung bildet sich die Schiffische Base, die nach kurzem Stehen und Zugabe von 25 ml Chloroform im Scheidetrichter abgetrennt wird. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert, das Chloroform abgezogen und die Schiffische Base im Vakuum destilliert.

Es wurden folgende Schiffischen Basen hergestellt:

2.1. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-methylimin

Ausbeute: 87% d.Th., Sdp._{0,3} 82-9°C, farbloses Öl
 $C_8H_7Cl_2N$ (188,1)

2.2. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin

Ausbeute: 65% d.Th., Sdp._{0,5} 96-101°C, farbloses Öl
 $C_9H_9Cl_2N$ (202,1)

2.3. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-propylimin

Ausbeute: 62% d.Th., Sdp._{0,1} 101°C, farbloses Öl
 $C_{10}H_{11}Cl_2N$ (216,1)

2.4. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 86% d.Th., Sdp._{0,5} 110°C, gelbliches Öl
 $C_{11}H_{13}Cl_2N$ (230,0)

2.5. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-methylimin

Ausbeute: 99% d.Th., Schmp. 63°C (Aceton), farblose Kristalle
 $C_8H_7Cl_2N$ (188,1)

2.6. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin

Ausbeute: 92% d.Th., Sdp.₁₂ 127-8°C, gelbliches Öl
 $C_9H_9Cl_2N$ (202,1)

2.7. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-propylimin

Ausbeute: 95% d.Th., Sdp.₁₆ 145-7°C, gelbliches Öl
 $C_{10}H_{11}Cl_2N$ (216,1)

2.8. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 97% d.Th., Sdp._{0,5} 100°C, gelbliches Öl
 $C_{11}H_{13}Cl_2N$ (230,1)

2.9. 3,4-Dichlorbenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 95% d.Th., Sdp._{0,2} 100-4°C, farbloses Öl
 $C_{11}H_{13}Cl_2N$ (230,1)

2.10. 4-Phenylbenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 71% d.Th., Sdp._{0,5} 155°C, farbloses Öl
 $C_{17}H_{19}N$ (237,3)

2.11. 4-Cyanbenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 98% d.Th., Sdp._{0,1} 105-10°C, farbloses Öl
 $C_{12}H_{14}N_2$ (186,3)

2.12. 4-Äthoxybenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 92% d.Th., Sdp._{0,3} 107-14°C, farbloses Öl
 $C_{13}H_{19}NO$ (205,3)

2.13. 4-Propoxybenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 93% d.Th., Sdp._{0,7} 128-32°C, farbloses Öl
 $C_{14}H_{21}NO$ (219,3)

2.14. 4-Butoxybenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 93% d.Th., Sdp._{0,4} 144°C, farbloses Öl
 $C_{15}H_{23}NO$ (233,4)

2.15. 3-Benzyloxybenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 95% d.Th., Sdp._{0,2} 160°C, farbloses Öl
 $C_{18}H_{21}NO$ (267,4)

2.16. 4-Benzyloxybenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 87% d.Th., Sdp._{0,5} 182-8°C, farbloses Öl
 $C_{18}H_{21}NO$ (267,4)

2.17. 4-Dimethylaminobenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 95% d.Th., Sdp._{0,2} 117°C, gelblich fluoreszierendes Öl
 $C_{13}H_{20}N_2$ (204,3)

2.18. 4-Diäthylaminobenzaldehyd-butylimin

Ausbeute: 82% d.Th., Sdp._{0,3} 138-42°C, gelblich fluoreszierendes Öl
 $C_{15}H_{24}N_2$ (232,4)

2.19. 1-Naphthaldehyd-butylimin

Ausbeute: 95% d.Th., Sdp._{0,2} 120°C, gelbliches Öl
 $C_{15}H_{17}N$ (211,3)

2.20. 2-Naphthaldehyd-butylimin

Ausbeute: 98% d.Th., Sdp._{0,2} 124°C, gelbliches Öl
 $C_{15}H_{17}N$ (211,3)

2.21. Anthracencarbaldehyd-(9)-butylimin

Ausbeute: 99% d.Th., Sdp._{0,8} 160°C, gelbliches Öl
 $C_{19}H_{19}N$ (261,4)

2.22. Phenanthrencarbaldehyd-(9)-butylimin

Ausbeute: 98% d.Th., Sdp._{0,9} 155°C, gelbliches Öl
 $C_{19}H_{19}N$ (261,4)

3. Reduktion der Schiffischen Basen (Arylcarbaldehyd-N-alkyl-imine)

Die Reduktion der Schiffischen Basen erfolgte nach den Vorschriften A und B.

3.1. Verfahren A

Reduktion mit aktiviertem Aluminium (3,24,49,73-9; A.2.4.2.5.)

In einem Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter werden 2 g $HgCl_2$ in 12,5 ml Äthanol auf dem Wasserbad gelöst. Man gibt 21 g (0,75 g-Atom) kleingeschnittene Aluminiumfolie (spektral-rein, Schichtdicke 0,1 mm) hinzu und erhitzt bis zur beginnenden Wasserstoffentwicklung. Dann wird die Schiffische Base (0,25 Mol) gelöst in 250 ml Toluol zugetropft und bis zur weitgehenden Auflösung des Metalls erhitzt (etwa 3 Stunden). Man **tropft** zu dem erkalteten Gemisch 6 N HCl bis zur Auflösung von Aluminium und Aluminiumalkoholat. Zur abgekühlten Mischung läßt man bis zur alkalischen Reaktion 6 N NaOH unter Rühren zufließen. Nach Zugabe von 200 ml $CHCl_3$ wird die organische Phase abgetrennt und die Wasserphase 4 mal mit je 100 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen

Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand, wie bei den einzelnen Versuchen beschrieben, aufgetrennt. Nach Verfahren A wurden die Schiffischen Basen 1 bis 22 umgesetzt.

3.2. Verfahren B

Reduktion mit Benzpinakol (83,88; A.2.4.2.6.2.)

Eine Lösung von 0,3 Mol Schiffische Base und 0,18 Mol Benzpinakon in 2,4 l Isopropanol wird 12 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert. Dabei gehen Benzophenon, nicht umgesetzte Schiffische Base und ein Teil der N-Alkylarylmethylamine (AMA) über. Der Rückstand wird, wie im Text folgt, weiter aufgetrennt. Die Schiffischen Basen 4,6,11, 15,17,19,20 und 22 wurden nach Verfahren B umgesetzt.

4. Trennung der Reaktionsprodukte

Das nach Verfahren A bzw. B gewonnene Rohbasengemisch (diastereomere N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylendiamine, ÄDA; AMA und Nebenprodukte) wird wie folgt aufgetrennt:

4.1. Abtrennung von AMA durch Vakuumdestillation (a)

4.2. Abtrennung der entsprechenden Basen aus dem Rohbasengemisch durch Umkristallisieren in geeigneten Lösungsmitteln (b)

4.3. Überführung des Rohbasengemisches in die Salze I bis VII in methanolischer Lösung und fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln (c):

4.3.1.	Dibenzoylweinsäure	(DBWS)	-	I
4.3.2.	Oxalsäure	(Ox)	-	II
4.3.3.	Pikrinsäure	(PS)	-	III
4.3.4.	Salzsäure	(HCl)	-	IV
4.3.5.	p-Toluolsulfonsäure	(p-TSS)	-	V
4.3.6.	Weinsäure	(WS)	-	VI
4.3.7.	Zitronensäure	(ZS)	-	VII

Die Salze I-III und V-VII werden nach Zugabe von 0,1 N NaOH mit Chloroform geschüttelt, die Chloroform-Phasen abgetrennt, mit

Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand (freie Base) in Methanol aufgenommen und ätherische-HCl zuge-
tropft. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird das Hydrochlorid aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

5. Versuchsergebnisse der Reduktion von Arylcarbaldehyd-N-alkyliminen

5.1. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-methylimin

1a racem-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 11% d.Th.; Schmp. 250-4°C (MeOH); hRf 88P, 95Q
 $C_{16}H_{16}N_2Cl_4 \cdot 2HCl$ (451,05)

Ber.: C 42,61 H 4,02 Cl(ges) 47,17 Cl(ion) 15,72 N 6,21

Gef.: C 42,65 H 3,97 Cl(ges) 46,80 Cl(ion) 16,20 N 6,30

UV : 226 nm.

1b meso-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 3.Fraktion

Ausbeute: 11% d.Th.; Schmp. 185-6°C (MeOH); hRf 47P, 44Q
 $C_{16}H_{16}N_2Cl_4 \cdot 2HCl$ (451,05)

Ber.: C 42,61 H 4,02 Cl(ges) 47,17 Cl(ion) 15,72 N 6,21

Gef.: C 42,48 H 4,20 Cl(ges) 46,90 Cl(ion) 15,70 N 6,10

UV : 230,5, 274(sh), 282(sh) nm.

1c N-Methyl-2,4-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 42% d.Th.; Schmp. 220-5°C (MeOH); hRf 22P, 20Q
 $C_8H_9NCl_2 \cdot HCl$ (226,54)

Ber.: C 42,42 H 4,45 Cl(ges) 46,95 Cl(ion) 15,65 N 6,18

Gef.: C 42,40 H 4,43 Cl(ges) 47,00 Cl(ion) 15,70 N 6,22

UV : 237,5, 266(sh), 273,5, 282 nm.

1d 1-Methyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin:

Trennung: b/Eisessig; 4.Fraktion

Ausbeute: 8% d.Th.; Schmp. 190-1°C (CHCl₃); hRf 97A,96B
C₁₅H₁₁Cl₄N (347,07)

Ber.: C 51,92 H 3,20 Cl 40,87 N 4,04

Gef.: C 51,81 H 3,48 Cl 40,10 N 4,90

UV : 232,5, 276(sh); (CCl₄) 274 (log E 2,9185), 282 (log
E 2,7557) nm.5.2. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin2a racem-N,N'-Diäthyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:Trennung: c-II/MeOH-Me₂CO; 3.FraktionAusbeute: 8% d.Th.; Schmp. 193-5°C(MeOH); hRf 75H,66M,69T
C₁₈H₂₀Cl₄N₂ · 2HCl (479,11)

Ber.: C 45,13 H 4,63 Cl(ges) 44,40 Cl(ion) 14,80 N 5,85

Gef.: C 44,70 H 4,70 Cl(ges) 44,30 Cl(ion) 14,90 N 5,70

UV : 234, 274,5 (sh), 283 (sh) nm.

2b meso-N,N'-Diäthyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/MeOH-Et₂O; 2.FraktionAusbeute: 10% d.Th.; Schmp. 150-5°C(MeOH); hRf 40H,47M,78T
C₁₈H₂₀Cl₄N₂ · 2HCl (479,11)

Ber.: C 45,13 H 4,63 Cl(ges) 44,40 Cl(ion) 14,80 N 5,85

Gef.: C 45,20 H 4,60 Cl(ges) 44,59 Cl(ion) 14,98 N 5,93

UV : 247,5, 267, 275, 283,5 nm.

2c N-Äthyl-2,4-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 32% d.Th.; Schmp. 185°C(MeOH); hRf 16H,32M,10T
C₉H₁₁Cl₂N · HCl (240,56)

Ber.: C 44,95 H 5,03 Cl(ges) 44,22 Cl(ion) 14,74 N 5,82

Gef.: C 45,00 H 5,10 Cl(ges) 44,00 Cl(ion) 14,70 N 5,70

UV : 241,5, 267 (sh), 273,5, 281,5 nm.

2d 1-Äthyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridin:

Trennung: b/MeOH; 4.Fraktion

Ausbeute: 4% d.Th.; Schmp. 142-5°C (Me₂CO); hRf 98A, 96B
C₁₆H₁₃Cl₄N (361,10)

Ber.: C 53,22 H 3,63 Cl 39,26 N 3,88

Gef.: C 53,40 H 4,10 Cl 37,50 N 4,60

UV : 232,5; (CCl₄) 274(log E 2,9229), 283(log E 2,7602)nm.5.3. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-propylimin3a racem-N,N'-Dipropyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/Me₂CO-Et₂O; 3.FraktionAusbeute: 4% d.Th.; Schmp. 128-32°C (Me₂CO); hRf 74D, 59M, 75S
C₂₀H₂₄Cl₄N₂ · 2HCl (507,16)

Ber.: C 47,37 H 5,17 Cl(ges) 41,94 Cl(ion) 13,98 N 5,52

Gef.: C 47,80 H 5,60 Cl(ges) 41,90 Cl(ion) 13,60 N 5,40

UV : 230,5 nm.

3b meso-N,N'-Dipropyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 10% d.Th.; Schmp. 170-5°C (MeOH); hRf 91D, 95M, 83S
C₂₀H₂₄Cl₄N₂ · 2HCl (507,16)

Ber.: C 47,37 H 5,17 Cl(ges) 41,94 Cl(ion) 13,98 N 5,52

Gef.: C 47,40 H 5,30 Cl(ges) 42,10 Cl(ion) 13,90 N 5,40

UV : 231 nm.

3c N-Propyl-2,4-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.FraktionAusbeute: 13% d.Th.; Schmp. 155-9°C (MeOH); hRf 48D, 42M, 16S
C₁₀H₁₃Cl₂N · HCl (254,59)

Ber.: C 47,17 H 5,54 Cl(ges) 41,78 Cl(ion) 13,93 N 5,50

Gef.: C 46,70 H 5,70 Cl(ges) 42,20 Cl(ion) 14,00 N 5,80

UV : 230 nm.

5.4. 2,4-Dichlorbenzaldehyd-butylimin4a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 3.Fraktion

Ausbeute: 26% d.Th.; Schmp. 115-32°C (MeOH-Et₂O); hRf 85C, 55G, 69SC₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,20 H 5,60 Cl(ges) 39,40 Cl(ion) 13,30 N 5,04

UV : 247, 267, 275, 283 nm.

4b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2,4-dichlorphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/MeOH-Et₂O; 2.FraktionAusbeute: 18% d.Th.; Schmp. 144-56°C (MeOH-Et₂O); hRf 96C, 94G, 89S.C₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,50 H 5,50 Cl(ges) 40,10 Cl(ion) 13,25 N 5,24

UV : 228 nm.

4c N-Butyl-2,4-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:Trennung: c-IV/MeOH-Et₂O; 1.FraktionAusbeute: 26% d.Th.; Schmp. 148-9°C (MeOH-Et₂O); hRf 59C, 27G, 30SC₁₁H₁₅Cl₂N · HCl (268,62)

Ber.: C 49,18 H 6,00 Cl(ges) 39,60 Cl(ion) 13,20 N 5,21

Gef.: C 49,20 H 6,00 Cl(ges) 39,80 Cl(ion) 13,28 N 5,24

UV : 238, 265,5 (sh), 273,5, 282 nm.

5.5. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-methylimin5a racem-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 28% d.Th.; Schmp. 260-3°C (MeOH); hRf 83E, 42M, 57O

C₁₆H₁₆Cl₄N₂ · 2HCl (451,05)

Ber.: C 42,61 H 4,02 Cl(ges) 47,17 Cl(ion) 15,72 N 6,21

Gef.: C 42,17 H 4,00 Cl(ges) 47,70 Cl(ion) 15,70 N 6,50

UV : 245,5, 268 (sh), 276, 283,5 nm.

5b meso-N,N'-Dimethyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: b/CHCl₃; 1.Fraktion

Ausbeute: 33% d.Th.; Schmp. 215-20°C (MeOH); hRf 76E, 85M, 64O
C₁₆H₁₆Cl₄N₂ · 2HCl (451,05)

Ber.: C 42,61 H 4,02 Cl(ges) 47,17 Cl(ion) 15,72 N 6,21

Gef.: C 42,72 H 4,10 Cl(ges) 46,50 Cl(ion) 15,60 N 6,20

UV : 237, 274 (sh), 283 (sh) nm.

5c N-Methyl-2,6-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH-Et₂O; 3.Fraktion

Ausbeute: 14% d.Th.; Schmp. 203-5°C (MeOH); hRf 67E, 27M, 36O
C₈H₉Cl₂N · HCl (226,54)

Ber.: C 42,42 H 4,45 Cl(ges) 46,95 Cl(ion) 15,65 N 6,18

Gef.: C 42,30 H 4,40 Cl(ges) 47,00 Cl(ion) 15,80 N 6,10

UV : 225, 268 (sh), 275,5, 284 nm.

5.6. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-äthylimin

6a racem-N,N'-Diäthyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/EtOH-Et₂O; 3.Fraktion

Ausbeute: 9% d.Th.; Schmp. 230-2°C (MeOH-Et₂O); hRf 58D, 40L, 62 O

C₁₈H₂₀Cl₄N₂ · 2HCl (479,11)

Ber.: C 45,14 H 4,63 Cl(ges) 44,41 Cl(ion) 14,80 N 5,85

Gef.: C 45,20 H 4,58 Cl(ges) 43,80 Cl(ion) 15,10 N 5,90

UV : 229, 276 (sh), 284 (sh) nm.

6b meso-N,N'-Diäthyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/EtOH-Et₂O; 5.Fraktion

Ausbeute: 0,2% d.Th.; Schmp. 195-200°C (EtOH-Et₂O);
hRf 88D, 97L, 79 O

C₁₈H₂₀Cl₄N₂ · 2HCl (479,11)

Ber.: C 45,14 H 4,63 Cl(ges) 44,41 Cl(ion) 14,80 N 5,85

Gef.: C 45,13 H 4,60 Cl(ges) 44,40 Cl(ion) 14,90 N 5,90

UV : 231,5, 276 (sh), 285 (sh) nm.

6c N-Äthyl-2,6-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:Trennung: c-IV/EtOH-Et₂O; 2.FraktionAusbeute: 11% d.Th.; Schmp. 205-10°C (EtOH-Et₂O); hRf 36D,
21L, 40 OC₉H₁₁Cl₂N. HCl (240,56)

Ber.: C 44,95 H 5,03 Cl(ges) 44,22 Cl(ion) 14,74 N 5,82

Gef.: C 44,90 H 5,08 Cl(ges) 44,60 Cl(ion) 14,80 N 6,00

UV : 268 (sh), 275,5, 283,5 nm.

6d 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol:Trennung: b/CCl₄; 4.FraktionAusbeute: 27% d.Th.; Schmp. 109-11°C (CCl₄); hRf 97D, 98EC₁₆H₁₂Cl₃N (324,64)

Ber.: C 59,20 H 3,72 Cl 32,77 N 4,31

Gef.: C 58,30 H 3,95 Cl 32,50 N 4,30

UV : 258 (sh), 290 nm.

5.7. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-propylimin7a racem-N,N'-Dipropyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 42% d.Th.; Schmp. 215-21°C (EtOH-Et₂O); hRf 75D,
47N, 39RC₂₀H₂₄Cl₄N₂ · 2HCl (507,16)

Ber.: C 47,38 H 5,17 Cl(ges) 41,94 Cl(ion) 13,98 N 5,52

Gef.: C 47,60 H 5,19 Cl(ges) 41,90 Cl(ion) 14,00 N 5,50

UV : 255, 268 (sh), 275,5, 283,5 nm.

7b meso-N,N'-Dipropyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylen-diamin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/CHCl₃; 1.Fraktion

Ausbeute: 24% d.Th.; Schmp. 172-80°C (MeOH); hRf 95D, 76N, 70R

C₂₀H₂₄Cl₄N₂ · 2HCl (507,16)

Ber.: C 47,38 H 5,17 Cl(ges) 41,94 Cl(ion) 13,98 N 5,52

Gef.: C 47,32 H 5,20 Cl(ges) 42,10 Cl(ion) 14,10 N 5,55

UV : 259, 276, 284 nm.

7c N-Propyl-2,6-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:Trennung: c-IV/MeOH-Et₂O; 3.FraktionAusbeute: 16% d.Th.; Schmp. 212-5°C (EtOH-Et₂O);

hRf 52D, 30N, 7R

C₁₀H₁₃Cl₂N. HCl (254,59)

Ber.: 47,17 H 5,54 Cl(ges) 41,78 Cl(ion) 13,93 N 5,50

Gef.: 47,20 H 5,59 Cl(ges) 42,10 Cl(ion) 14,20 N 5,39

UV : 267,5 (sh), 276, 283,5 nm.

5.8. 2,6-Dichlorbenzaldehyd-butylimin8a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/CHCl₃-Et₂O; 2.FraktionAusbeute: 36% d.Th.; Schmp. 210-8°C (CHCl₃); hRf 82D, 48N, 46RC₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,50 H 5,56 Cl(ges) 39,30 Cl(ion) 13,30 N 5,46

UV : 255, 268 (sh), 276, 284 nm.

8b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2,6-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/CHCl₃; 1.Fraktion

Ausbeute: 28% d.Th.; Schmp. 168-74°C (MeOH); hRf 94D, 87N, 73R

C₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,30 H 5,90 Cl(ges) 39,50 Cl(ion) 13,30 N 5,04

UV : 262, 276, 284 nm.

8c N-Butyl-2,6-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 22% d.Th.; Schmp. 190-2°C (MeOH-Et₂O); hRf 62D,

35N, 12R

C₁₁H₁₅Cl₂N. HCl (268,62)

Ber.: C 49,18 H 6,00 Cl(ges) 39,60 Cl(ion) 13,20 N 5,21

Gef.: C 49,20 H 5,82 Cl(ges) 39,20 Cl(ion) 13,30 N 5,20

UV : 233, 267 (sh), 275, 283 nm.

5.9. 3,4-Dichlorbenzaldehyd-butylimin

9a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(3,4-dichlorphenyl)-äthylendi-amin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/CH₃OH-Et₂O; 2.Fraktion

Ausbeute: 19% d.Th.; Schmp.185-97°C(MeOH); hRf 85C,53G,68S
C₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,50 H 5,52 Cl(ges) 39,50 Cl(ion) 13,30 N 5,00

UV : 244,267, 275, 284 nm.

9b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(3,4-dichlorphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/CH₃OH; 1.Fraktion

Ausbeute: 25% d.Th.; Schmp.212-20°C(MeOH); hRf 96C,86G,87S
C₂₂H₂₈Cl₄N₂ · 2HCl (535,22)

Ber.: C 49,37 H 5,65 Cl(ges) 39,74 Cl(ion) 13,25 N 5,23

Gef.: C 49,20 H 5,85 Cl(ges) 39,40 Cl(ion) 13,30 N 5,09

UV : 243,5, 267(sh), 275, 283,5 nm.

9c N-Butyl-3,4-dichlorbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 20% d.Th.; Schmp.234-8°C(MeOH); hRf 59C,12G,20S
C₁₁H₁₅Cl₂N · HCl (268,62)

Ber.: C 49,18 H 6,00 Cl(ges) 39,60 Cl(ion) 13,20 N 5,21

Gef.: C 49,28 H 6,00 Cl(ges) 39,50 Cl(ion) 13,20 N 5,00

UV : 238,5, 266,5 (sh), 273,5, 282 nm.

5.10. 4-Phenylbenzaldehyd-butylimin

10a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-diphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 23% d.Th.; Schmp.130-3°C(Me₂CO); hRf 82A,35H,48M
K = 100 (LS 1)

C₃₄H₄₀N₂ · 2HCl (549,64)

Ber.: C 74,30 H 7,70 Cl 12,90 N 5,09

Gef.: C 73,90 H 7,70 Cl 12,60 N 5,10

UV : 258 nm.

10b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-diphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 26% d.Th.; Schmp. 205-10°C (MeOH); hRf 92A, 59H, 64M
K = 17 (LS 1)

$C_{34}H_{40}N_2 \cdot 2HCl$ (549,64)

Ber.: C 74,30 H 7,70 Cl 12,90 N 5,09

Gef.: C 74,45 H 7,70 Cl 12,90 N 4,90

UV : 260,5 nm.

10c N-Butyl-4-phenylbenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 19% d.Th.; Schmp. 210-5°C (MeOH-Et₂O); hRf 65A, 24H, 38M; K = 17 (LS 1)

$C_{17}H_{21}N \cdot HCl$ (275,82)

Ber.: C 74,03 H 8,04 Cl 12,86 N 5,07

Gef.: C 74,59 H 8,00 Cl 12,90 N 4,70

UV : 257 nm.

5.11. 4-Cyanbenzaldehyd-butylimin

11a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-cyanphenyl)-äthylendiamin-oxalat:

Trennung: c-II/MeOH-Et₂O; 3.Fraktion

Ausbeute: 12% (A), 11% (B) d.Th.; Schmp. 85-92°C (MeOH);
hRf 76B, 67J, 51N.

$C_{26}H_{30}N_4 \cdot (COOH)_2$ (464,57)

Ber.: C 67,32 H 6,95 N 12,06 O 13,77

Gef.: C 67,07 H 6,74 N 12,58 O 13,70

UV : 236, 282 (sh) nm.

11b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-cyanphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: b/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 58% (A), 45% (B) d.Th.; Schmp. 183-90°C (MeOH);
hRf 93B, 87J, 46N

$C_{24}H_{30}N_4 \cdot 2HCl$ (447,46)

Ber.: C 64,42 H 7,21 Cl 15,84 N 12,52

Gef.: C 63,89 H 7,05 Cl 16,03 N 12,50

UV : 247, 273 (sh), 281,5 nm.

11c N-Butyl-4-cyanbenzylamin-oxalat:

Trennung: c-II/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 11% (A), Spuren (B) d.Th.; Schmp.235-7°C(MeOH);
hRf 39B, 41J, 18N $C_{12}H_{16}N_2 \cdot (COOH)_2$ (278,31)

Ber.: C 60,42 H 6,52 N 10,07 O 23,00

Gef.: C 59,83 H 6,47 N 9,86 O 23,00

UV : 237, 274 (sh), 281 (sh) nm.

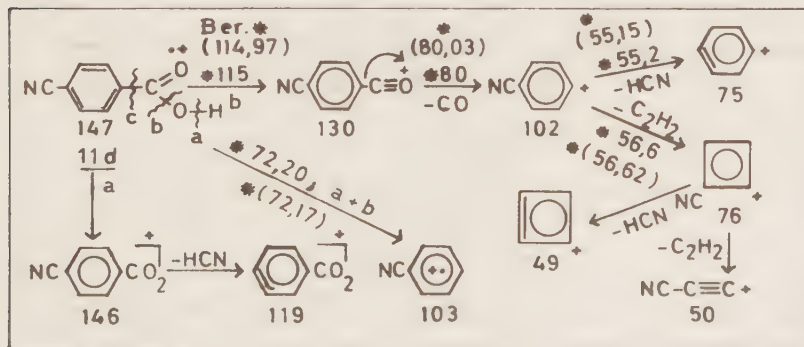
11d 4-Cyanbenzoesäure:Trennung: b/Et₂O; 4.FraktionAusbeute: 8% (B) d.Th.; Schmp.210-3°C subl.(Et₂O),
(220-2°C)(133a); hRf 62B,20J,51N (UV 254) $C_8H_5NO_2$ (147,16)

Ber.: C 65,32 H 3,43 N 9,52 O 21,75

Gef.: C 65,21 H 3,40 N 9,50 O 20,80

UV : 249, 284 (sh), 292 (sh) nm.

Die Verbindung besitzt aufgrund des Molekülpeaks bei m/e 147, des Isotopenpeaks bei $M^+ + 1$ und $M^+ + 2$ mit der Intensität von 8,8% und 1,18% (Ber. 9,16% und 0,79%) und der Elementaranalyse die Summenformel $C_8H_5NO_2$ (127c). Die Peaks bei m/e 130 ($M^+ - OH$), 103 ($M^+ - CO_2$) und 102 ($M^+ - COOH$) deuten auf das Vorliegen einer Carbonsäure hin (127d)(siehe Abb.24 und Schema 12).

Schema 12: Fragmentierung von 11d

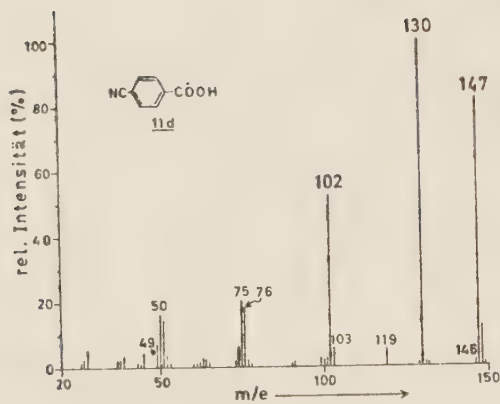
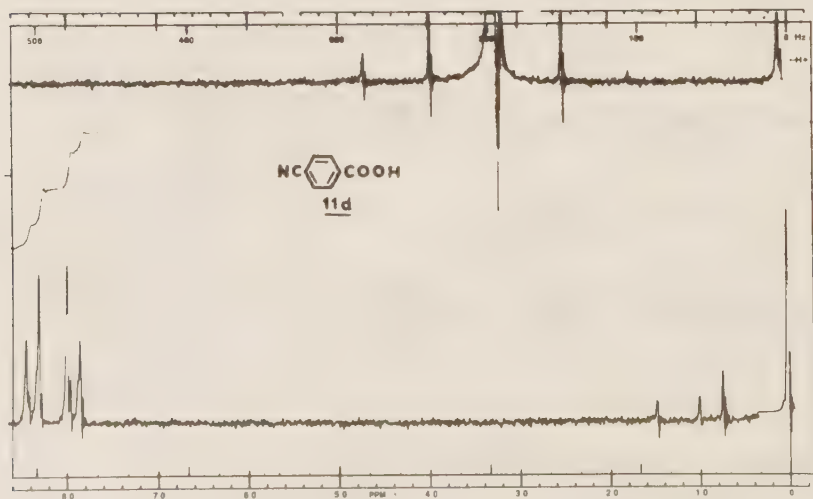
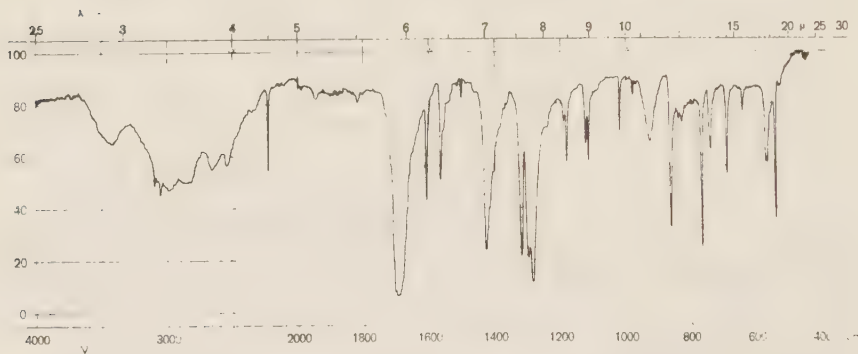


Abbildung 24:

Massenspektrum von **11d**

Abbildung 25:

IR-Spektrum von **11d**Abbildung 26: ^1H NMR-Spektrum von **11d** in CF_3COOH

Die Absorptionsbanden im IR-Spektrum (Abb.25) bei 2230 cm^{-1} (S), $2550\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (M) und 1695 cm^{-1} (S) zeigen die Anwesenheit von CN-, OH- und CO- Gruppen. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem der 4-Cyanbenzoesäure.

Übereinstimmend mit einer 4-ständigen CN-Gruppe zeigt das ^1H NMR-Spektrum eine Signalgruppe vom AA'BB'-Typ bei τ 1,87.

11d wird bei der Hydrodimerisierung von 4-Cyanbenzaldehyd-butylimin auf einem bisher nicht bekannten Weg gebildet. Das Ausgangsprodukt 4-Cyanbenzaldehyd und das Folgeprodukt 4-Cyanbenzaldehyd-butylimin waren frei von 11d, festgestellt durch Massenspektren und C, H, N-Analyse.

5.12. 4-Äthoxybenzaldehyd-butylimin

12a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-äthoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 25% d.Th.; Schmp. $109\text{--}14^\circ\text{C}$ (EtOH-Et₂O);

hRf 92E, 46J, 81S

C₂₆H₄₀N₂O₂ · 2HCl (485,54)

Ber.: C 64,32 H 8,72 Cl 14,60 N 5,77 O 6,59

Gef.: C 64,64 H 8,50 Cl 15,00 N 5,77 O 6,09

UV : 233, 277 (sh), 283,5 (sh) nm.

12b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-äthoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 1.Fraktion

Ausbeute: 29% d.Th.; Schmp. $188\text{--}92^\circ\text{C}$ (MeOH-Et₂O);

hRf 88E, 63J, 54S

C₂₆H₄₀N₂O₂ · 2HCl (485,54)

Ber.: C 64,32 H 8,72 Cl 14,60 N 5,77 O 6,59

Gef.: C 64,12 H 8,76 Cl 14,50 N 5,84 O 6,78

UV : 236, 277 (sh), 284 (sh) nm.

12c N-Butyl-4-äthoxybenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 13% d.Th.; Schmp. $202\text{--}10^\circ\text{C}$ (MeOH-Et₂O);

hRf 84E, 33J, 18S

$C_{13}H_{21}NO \cdot HCl$ (245,78)

Ber.: C 64,05 H 9,09 Cl 14,54 N 5,75 O 6,56

Gef.: C 64,35 H 9,10 Cl 14,50 N 5,70 O 6,40

UV : 234, 275 (sh), 282 (sh) nm.

5.13. 4-Propoxybenzaldehyd-butylinin

13a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-propoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 24% d.Th.; Schmp. 114-7°C (EtOH-Et₂O);

hRf 78B, 59N, 75T

$C_{28}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (513,60)

Ber.: C 65,48 H 9,03 Cl 13,80 N 5,45 O 6,23

Gef.: C 65,33 H 9,14 Cl 14,10 N 5,33 O 6,10

UV : 210 (sh), 233,5, 276 (sh), 283,5 (sh) nm.

13b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-propoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 1.Fraktion

Ausbeute: 22% d.Th.; Schmp. 163-80°C (MeOH-Et₂O);

hRf 84B, 53N, 65T

$C_{28}H_{44}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (513,60)

Ber.: C 65,48 H 9,03 Cl 13,80 N 5,45 O 6,23

Gef.: C 65,62 H 9,40 Cl 13,60 N 5,49 O 6,00

UV : 212 (sh), 234, 277,5 (sh), 284,5 (sh) nm.

13c N-Butyl-4-propoxybenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 27% d.Th.; 218-20°C (MeOH-Et₂O); hRf 66B, 43N,

21T; K = 5,56 (LS 1)

$C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$ (257,81)

Ber.: C 65,23 H 9,38 Cl 13,75 N 5,43 O 6,20

Gef.: C 65,25 H 9,80 Cl 13,70 N 5,21 O 6,04

UV : 232, 275 (sh), 282 (sh) nm.

5.14. 4-Butoxybenzaldehyd-butylin14a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-butoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:Trennung: c-IV/Eisessig-Et₂O; 2.FraktionAusbeute: 16% d.Th.; Schmp. 95-113°C (Me₂CO-Et₂O);
hRf 81D, 33H, 46R; K = 100 (LS 1)C₃₀H₄₈N₂O₂ · 2HCl (541,65)

Ber.: C 66,53 H 9,30 Cl 13,09 N 5,17 O 5,91

Gef.: C 66,28 H 9,10 Cl 13,10 N 5,18 O 6,00

UV : 236, 277 (sh), 284 (sh) nm.

14b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-butoxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 1.Fraktion

Ausbeute: 22% d.Th.; Schmp. 145-70°C (EtOH-Et₂O);
hRf 88D, 54H, 32R; K = 14 (LS 1)C₃₀H₄₈N₂O₂ · 2HCl (541,65)

Ber.: C 66,53 H 9,30 Cl 13,09 N 5,17 O 5,91

Gef.: C 66,68 H 9,20 Cl 13,10 N 4,93 O 6,09

UV : 241, 277 (sh), 284 (sh) nm.

14c N-Butyl-4-butoxybenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 32% d.Th.; Schmp. 210-20°C (MeOH-Et₂O);
hRf 55d, 23H, 13R; K = 14 (LS 1)C₁₅H₂₅NO · HCl (271,83)

Ber.: C 66,28 H 9,64 Cl 13,04 N 5,15 O 5,89

Gef.: C 66,73 H 9,20 Cl 12,90 N 5,06 O 6,11

UV : 233, 275 (sh), 282 (sh) nm.

5.15. 3-Benzoyloxybenzaldehyd-butylin15a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(3-benzoyloxyphenyl)-äthylen-diamin-dibenzoylweinsäure:Trennung: c-I/DMF-Me₂CO-Et₂O; 3.FraktionAusbeute: Spuren(A), 0,3% (B) d.Th.; Schmp. 175-8°C (DMF-Me₂CO-Et₂O); hRf 97B, 60I, 61R; K = 200 (LS 5)C₃₆H₄₄N₂O₂ · (C₆H₅CO.OCHCOOH)₂

Ber.: C 72,47 H 6,53 N 3,13 O 17,87

Gef.: C 72,64 H 6,35 N 3,12 O 17,89

UV : 230, 277 (sh), 284 (sh) nm.

15b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(3-benzyloxyphenyl)-äthylen-diamin-dihydrochlorid:

Trennung: b/Me₂CO; 1.Fraktion

Ausbeute: 27% (A), 14% (B) d.Th.; Schmp.135-55°C (MeOH);
hRf 87B, 83I, 52R; K = 100 (LS 5)

C₃₆H₄₄N₂O₂ · 2HCl (609,69)

Ber.: C 70,92 H 7,62 Cl 11,62 N 4,59 O 5,25

Gef.: C 71,08 H 7,40 Cl 11,40 N 4,57 O 5,58

UV : 234, 276 (sh), 282 (sh) nm.

15c N-Butyl-3-benzyloxybenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 33% (A), 1% (B) d.Th.; Schmp.153-60°C (MeOH-Et₂O); hRf 55B, 39I, 23R; K = 100 (LS 5)

C₁₈H₂₃NO · HCl (305,85)

Ber.: C 70,69 H 7,91 Cl 11,60 N 4,58 O 5,23

Gef.: C 70,66 H 7,90 Cl 11,60 N 4,50 O 5,34

UV : 228, 277 (sh), 283 (sh) nm.

5.16. 4-Benzyloxybenzaldehyd-butylin

16a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-benzyloxyphenyl)-äthylen-diamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 23% d.Th.; Schmp. 95-7°C (Me₂CO), hRf 79B, 28H, 50R; K = 33 (LS 5)

C₃₆H₄₄N₂O₂ · 2HCl (609,69)

Ber.: C 70,92 H 7,60 Cl 11,63 N 4,59 O 5,25

Gef.: C 71,60 H 7,60 Cl 11,40 N 4,30 O 5,50

UV : 218 (sh), 234, 276 (sh), 283 (sh) nm.

16b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-benzyloxyphenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: b; 1.Fraktion

Ausbeute: 41% d.Th.; Schmp.205-10°C(MeOH); hRf 89B, 46H, 33R; K = 6,30 (LS 5)

C₃₆H₄₄N₂O₂ · 2HCl (609,69)

Ber.: C 70,92 H 7,60 Cl 11,63 N 4,59 O 5,25

Gef.: C 70,90 H 7,20 Cl 11,20 N 4,52 O 5,20

UV : 235, 276 (sh), 284 (sh) nm.

16c N-Butyl-4-benzyloxybenzylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 8% d.Th.; Schmp. 207-10°C (MeOH); hRf 63B, 17H,
16R; K = 6,30 (LS 5) $C_{18}H_{23}NO$. HCl (305,85)

Ber.: C 70,69 H 7,91 Cl 11,59 N 4,58 O 5,23

Gef.: C 71,26 H 7,70 Cl 11,60 N 4,63 O 4,81

UV : 216 (sh), 231, 275 (sh), 282,5 (sh) nm.

5.17. 4-Dimethylaminobenzaldehyd-butylimin

17b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-dimethylaminophenyl)-äthylen-
diamin-tetrahydrochlorid:

Trennung: b/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 5% (A), 19% (B) d.Th.; Schmp. 175-80°C (H₂O);
hRf 88F, 26H, 41U; K = 0,005 (LS 5) $C_{26}H_{42}N_4$. 4HCl (556,50)

Ber.: C 56,12 H 8,33 Cl 25,26 N 10,07

Gef.: C 56,85 H 8,33 Cl 24,90 N 10,00

UV : 237, 275 nm.

MS : Ion(rel.Intensität,%) : 207(1,2), 206(15,66),
205(d,100), 204(1,2), 203(0,6), 191(0,6), 190(0,6)
189(1,8), 176(0,6), 175(1,8), 173(1,2), 162(2,4),
161(6,6), 160(1,2), 149(e,8,4)(d→e, *108,3),
148(10,2), 147(7,2), 146(2,4), 135(1,2), 134(c,
6,0), 133(3,0), 132(2,0), 131(0,9), 122(6,0),
121(1,8), 120(2,4), 119(0,6), 118(2,4), 117(1,2),
106(1,8), 105(1,8), 91(1,2), 79(1,2), 78(0,6),
77(1,8), 58(6,0), 56(1,2), 44(1,8), 43(1,2),
42(3,6), 41(9,0), 39(2,1), 30(21,6), 29(15,6),
28(6,0), 27(4,2), 26(1,8) und m.s.(*) bei 100-1,
93-94, 84-5, 72-3, 29-30.

17c N-Butyl-4-dimethylaminobenzylamin-dihydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 5% (A), Spuren (B) d.Th.; Schmp. 180°C (MeOH-Me₂CO);
hRf 80F, 14H, 14U; K = 0,001 (LS 5)

$C_{13}H_{22}N_2 \cdot 2HCl$ (279,26)

Ber.: C 55,91 H 8,67 Cl 25,38 N 10,03

Gef.: C 55,98 H 8,40 Cl 25,40 N 10,11

UV : 218, 268, 305 (sh) nm.

MS : Ion(rel.Intensität,%) : 208(0,3), 207(1,7),
206(a,11,5), 205(d,6,7), 192(2,2), 175(1,3),
163(b,1), 161(1,1), 155(1,2), 154(1,5), 149(e,
2,6), 148(2,1), 147(1,3), 134(c, 51,9), 120(2,5),
119(2,2), 118(5,2), 111(1,8), 109(1,4), 105(1,9),
97(2,6), 95(2,6), 91(3,4), 85(1,9), 83(3,5),
81,5(2,8), 81(4,7), 77(3,4), 71(2,7), 69(4,1),
58(28,8), 57(5,8), 55(6,7), 51(1,6), 45(3,1),
44(3,8), 43(100), 42(9,1), 41(8,6), 39(6,7),
29(7,6), 28(13,9), 27(9,6), 26(7,2).

17d cis-4,4'-Dimethylaminostilben (106,109):

Trennung: b/MeOH; 1.Fraktion

Ausbeute: 4% (A) d.Th.; Schmp.268-9°C(CHCl₃) [253-4°C(106),
260°C(107), 257-8°C(108), 253°C(109)]; hRf 20F,
92H, 99U

$C_{18}H_{22}N_2$ (266,39)

Ber.: C 81,16 H 8,33 N 10,51

Gef.: C 81,66 H 7,72 N 10,69

UV : 230, 365 nm. [(347 nm., E 25 700)(113)].

17e 4,4'-Dimethylaminobenzil (134)

Trennung: b/HCOOH-H₂O; 3.Fraktion

Ausbeute: 2% (A) d.Th.; Schmp.203-7°C(H₂O) [202-3°C/Benzol
oder Aceton(134)]; hRf 94F, 60H, 95U

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296,37)

Ber.: C 72,94 H 6,80 N 9,45 O 10,79

Gef.: C 72,77 H 6,56 N 9,49 O 11,18

UV : 227(sh), 248(sh), 373,5 nm. [λ_{max}^{MeOH} 371, E 44 700
(134)].

5.18. 4-Diäthylaminobenzaldehyd-butylimin

18a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-diäthylaminophenyl)-äthylen-
diamin-tetrahydrochlorid:

Trennung: c-IV/Eisessig; 1.Fraktion

Ausbeute: 20% d.Th.; Schmp.183-91°C(MeOH); hRf 79E,38H,72U
 $C_{30}H_{50}N_4 \cdot 4HCl$ (612,60)

Ber.: C 58,82 H 8,89 Cl 23,15 N 9,15

Gef.: C 58,80 H 8,88 Cl 23,30 N 9,00

UV : 216, 238 (sh), 279 nm.

MS : Ion(rel.Intensität,%) : 235(1,3), 234(17,3),
 233(d, 100), 232(1,8), 231(3,1), 221(1,3),
 217(1,3), 206(3,0), 192(1,6), 190(1,2), 189(4,5),
 189,5(0,2), 188,5(0,2), 181,5(0,9), 178(1,7),
 177(1,7), 177(3, 2,7), 176(1,6), 175(1,6),
 167,5(0,2), 162(c, 4,3), 161(2,7), 160(0,4),
 153,5(0,2), 152,5(0,1), 149(0,2), 148(0,5),
 147(0,7), 134(1,3), 133(2,2), 132(0,8), 131,5
 (0,2), 131(0,6), 121(0,3), 120(0,5), 119(0,4),
 118(1,4), 117(0,5), 106(0,9), 105(0,4), 104(0,4),
 91(0,4), 90(0,1), 89(0,1), 79(0,3), 78(0,2),
 77(0,5), 65(0,0), 57(1,2), 41(1,2), 39(0,2),
 38(1,2), 36(3,7), 35(1,2), 30(2,7), 29(4,3),
 28(1,2).

18b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(4-diäthylaminophenyl)-äthylen-
 diamin-tetrahydrochlorid:

Trennung: c-IV/EtOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 18% d.Th.; Schmp.128-35°C(EtOH); hRf 69E,31H,87U
 $C_{30}H_{50}N_4 \cdot 4HCl$ (612,60)

Ber.: C 58,82 H 8,89 Cl 23,15 N 9,15

Gef.: C 58,90 H 8,90 Cl 23,00 N 9,20

UV : 218, 238 (sh), 272, 311(sh) nm.

MS : Ion(rel.Intensität,%) : 234(18,9), 233(d, 100),
 232(1,6), 231(2,9), 221(1,2), 217(1,5), 180(1,2),
 179(0,9), 178(2,3), 177(e, 6,8), 176(1,1), 175(0,9),
 162(c, 4,6), 161(1,3), 160(2,4), 150(0,9), 149
 (0,7), 148(0,8), 147(2,21), 134(2,9), 133(1,5),
 132(1,1), 121(0,9), 120(2,6), 119(1,1), 118(1,8),
 117(1,2), 106(1,3), 105(0,8), 104(0,5), 91(2,6),
 90(0,8), 89(0,5), 79(0,5), 78(0,3), 77(1,7),
 65(0,6), 57(2,1), 41(0,8), 39(0,5), 38(0,7), 36
 (2,7), 35(0,5), 30(1,3), 29(2,9), 28(1,3), 25
 (1,3).

18c N-Butyl-4-diäthylaminobenzylamin-dihydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 19% d.Th.; Schmp. 177-81°C (EtOH); hRf 57E, 15H, 24U
K = 0,07 (LS 1) $C_{15}H_{26}N_2 \cdot 2HCl$ (307,31)

Ber.: C 58,63 H 9,18 Cl 23,08 N 9,12

Gef.: C 58,70 H 9,40 Cl 23,00 N 9,10

UV : 215, 272 nm.

MS : Ion(rel.Intensität,%) : 235(3,6), 234(a, 24,0),
 233(d, 13,9), 220(2,2), 219(15,1), 213(2,4),
 212(0,5), 291(b, 1,1), 189(1,2), 177(e, 1,1),
 175(0,4), 164(0,7), 163(13,9), 162(c, 100), 161
 (2,5), 160(0,8), 151(0,5), 150(4,0), 149(0,9),
 148(2,7), 147(4,5), 146(1,3), 145(0,8), 144
 (0,6), 135(0,7), 134(4,8), 133(3,8), 132(7,0),
 131(1,0), 122(1,7), 121(0,5), 120(1,3), 119(4,5)
 118(26,5), 117(6,5), 116(2,1), 106(4,1), 105
 (3,1), 104(1,7), 103(0,7), 102(0,5), 95,5(0,7),
 95(0,5), 91(4,3), 90(4,8), 89(3,0), 88,5(1,1),
 88(10,1), 85(1,1), 79(1,6), 78(1,7), 77(4,8),
 74(2,6), 73(1,0), 70(1,4), 69(1,3), 66,5(0,5),
 65(1,5), 59,5(0,3), 57(2,7), 56(1,3), 55(1,1),
 51(1,7), 44(1,9), 43(1,7), 42(1,5), 41(3,9),
 39(1,6), 38(13,9), 37(2,2), 36(44,3), 35(7,8),
 30(3,2), 29(12,0), 28(4,1), 27(3,6), 26(1,0),
 und * bei 211, 188, 133.

5.19. 1-Naphthaldehyd-butylinin19a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(1-naphthyl)-äthylendiamin-
dihydrochlorid:

Trennung: c-III/MeOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 8% (A), 27% (B) d.Th.; Schmp. 220-2°C (EtOH-Et₂O);
hRf 57H, 33K, 83T; K = 25 (LS 1) $C_{30}H_{36}N_2 \cdot 2HCl$ (497,56)

Ber.: C 72,41 H 7,70 Cl 14,25 N 5,64

Gef.: C 72,50 H 7,80 Cl 14,30 N 5,66

UV : 232, 265 (sh), 276 (sh), 286, 296,5 (sh) nm.

19b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(1-naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/CH₃CN; 1.Fraktion

Ausbeute: 19% (A), 38% (B) d.Th.; Schmp. 235-8°C (MeOH);
hRf 42H, 39K, 88T; K = 25 (LS 1)

C₃₀H₃₆N₂ · 2HCl (497,56)

Ber.: C 72,41 H 7,70 Cl 14,25 N 5,64

Gef.: C 72,50 H 7,60 Cl 14,10 N 5,65

UV : 233, 277 (sh), 286,5, 297,5 (sh) nm.

19c N-Butyl-1-naphthylmethylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 16% (A), 2% (B) d.Th.; Schmp. 170-2°C (MeOH-Et₂O);
hRf 30H, 15K, 36T; K = 25 (LS 1)

C₁₅H₁₉N · HCl (249,78)

Ber.: C 72,13 H 8,07 Cl 14,19 N 5,61

Gef.: C 72,40 H 8,10 Cl 14,10 N 5,50

UV : 228,5, 262(sh), 273(sh), 282,5, 292(sh) nm.

5.20. 2-Naphthaldehyd-butylimin

20a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2-naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-V/EtOH; 2.Fraktion

Ausbeute: 9% (A), 26% (B) d.Th.; Schmp. 150-5°C (MeOH-Et₂O);
hRf 84B, 35K, 45R; K = 33 (LS 1)

C₃₀H₃₆N₂ · 2HCl (497,56)

Ber.: C 72,41 H 7,70 Cl 14,25 N 5,64

Gef.: C 72,00 H 7,30 Cl 14,30 N 5,60

UV : 240, 271 (sh), 278 (sh), 290 (sh) nm.

20b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(2-naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: b/Et₂O; 1.Fraktion

Ausbeute: 30% (A), 39% (B) d.Th.; Schmp. 205-10°C (MeOH);
hRf 92B, 30K, 28R; K = 33 (LS 1)

C₃₀H₃₆N₂ · 2HCl (497,56)

Ber.: C 72,41 H 7,70 Cl 14,25 N 5,64

Gef.: C 72,83 H 8,10 Cl 14,20 N 5,60

UV : 235, 270 (sh), 278 (sh), 290 (sh) nm.

20c N-Butyl-2-naphthylmethylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 25% (A), 12% (B) d.Th.; Schmp. 210-22°C (MeOH);
hRf 62B, 10K, 11R; K = 33 (LS 1) $C_{15}H_{19}N \cdot HCl$ (249,78)

Ber.: C 72,13 H 8,07 Cl 14,19 N 5,61

Gef.: C 71,69 H 8,50 Cl 14,10 N 5,66

UV : 232, 257(sh), 269(sh), 277, 287, 305(sh), 313(sh) nm.

5.21. Anthracencarbaldehyd-(9)-butylimin21c N-Butyl-(9)-anthracylmethylamin-hydrochlorid:

Trennung: c-II/MeOH; 2. Fraktion

Ausbeute: 44% d.Th.; Schmp. 221°C (MeOH-Me₂CO); hRf 46C
52I, 25R; K = 10 (LS 1) $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$ (299,85)

Ber.: C 76,11 H 7,40 Cl 11,83 N 4,67

Gef.: C 75,40 H 7,49 Cl 11,70 N 4,64

UV : 226, 255,5, 262, 271 nm.

21d Anthracen-9,10-dion (Anthrachinon)Trennung: b/CHCl₃; 1. FraktionAusbeute: 8% d.Th.; Schmp. 268°C (CHCl₃) [283,5-285°C (133b)];
hRf 95I, 81R (UV) $C_{14}H_8O_2$ (208,22)

Ber.: C 80,77 H 3,85 O 15,40

Gef.: C 80,00 H 3,70 O 15,50

UV : 215 (sh), 253,5, 272, 277,5 (sh) nm.

Bei der Reduktion von Anthracencarbaldehyd-9-butylimin mit aktiviertem Al wird als Nebenprodukt eine gelbe kristalline Substanz vom Schmp. 268°C (Ausbeute: 8% d.Th.) erhalten.

Es handelt sich aufgrund folgender Daten um Anthrachinon:

- 1) Massenspektrum und Elementaranalyse ergeben die Summenformel $C_{18}H_8O_2$. Das Produkt zerfällt in MS in folgender Weise:
m/e (rel. Intensität), Ion : 208(100), M^+ , 207(14), $(M-H)^+$,
180(89), $(M-CO)^+$, 152(58), $(M-2CO)^+$, 151(25), $(152-H)^+$, 150(11),
 $(152-2H)^+$, 126(7,5), $(152-C_2H_2)^+$, 90(5), $(M-CO)^{++}$, 76(28),

$C_6H_4^+$ u. $(M-2CO)^{++}$, 75(10), $C_6H_3^+$ u. $C_{12}H_6^{++}$, 63(6,8), $C_5H_3^+$ u. $(152-C_2H_2)^{++}$, 50(13), $C_4H_2^+$.

- 2) Das 1H NMR-Spektrum zeigt ein Multiplett bei τ 1,93 (AA'BB'-Typ).
- 3) Im IR-Spektrum finden sich zwei CO-Banden bei 1680 cm^{-1} und 1510 cm^{-1} ; es ist identisch mit dem von Anthrachinon (133b).
- 4) Der Mischschmelzpunkt mit Anthrachinon gibt keine Depression.
- 5) Das UV-Spektrum ist mit dem von Anthrachinon identisch(135).
Die Verbindung entsteht vermutlich durch Luftoxidation.

5.22. Phenanthren-carbaldehyd-(9)-butylimin

22a racem-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(9-phenanthryl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 1.Fraktion

Ausbeute: 18% d.Th.; Schmp. 245°C (Pyridin); hRf 68A,
75C, 59I; $V = 25$ (LS 1)

$C_{38}H_{40}N_2 \cdot 2HCl$ (597,68)

Ber.: C 76,37 H 7,08 Cl 11,87 N 4,68

Gef.: C 75,96 H 6,64 Cl 11,90 N 4,74

UV : 226, 257, 281 (sh), 293, 305 nm.

22b meso-N,N'-Dibutyl-1,2-di-(9-phenanthryl)-äthylendiamin-dihydrochlorid:

Trennung: c-IV/Me₂CO; 2.Fraktion

Ausbeute: 20% d.Th.; Schmp. $225-8^\circ\text{C}$ (CHCl₃); hRf 92A,
91C, 85I; $K = 13$ (LS 1)

$C_{38}H_{40}N_2 \cdot 2HCl$ (597,68)

Ber.: C 76,37 H 7,08 Cl 11,87 N 4,68

Gef.: C 76,40 H 7,00 Cl 11,90 N 4,70

UV : 225, 250 (sh), 256,5, 281 (sh), 291, 302,5 nm.

22c N-Butyl-(9)-phenanthrylmethylamin-hydrochlorid:

Trennung: a

Ausbeute: 30% d.Th.; Schmp. 218°C (MeOH); hRf 28A,
30C, 20I; K = 13 (LS 1)C₁₉H₂₁N. HCl (299,85)

Ber.: C 76,11 H 7,40 Cl 11,83 N 4,67

Gef.: C 76,35 H 6,99 Cl 11,80 N 4,56

UV : 213 (sh), 222,5, 246 (sh), 253,5 nm.

6. Bestimmung der physikalischen Daten6.1. Verteilungskoeffizienten

10-15 mg Substanz wurden zwischen je 10 ml Ober- und Unterphase in einem 30 ml Schüttelröhrchen durch 50 Schüttelvorgänge verteilt. Nach der Phasentrennung läßt man die untere Schicht in ein 2.Schüttelröhrchen ab, gibt 1 ml 3N NaOH und 10 ml H₂O zu und stellt durch 50 Schüttelschläge das Verteilungsgleichgewicht ein. Die abgetrennte und durch ein trockenes Filter gegebene CHCl₃-Schicht wird direkt für die Bestimmung des Basengehalts in der Unterphase verwendet. Die Wasserphase wird verworfen. Die Base in der wäßrigen Oberphase wird in der gleichen Weise in CHCl₃ aufgenommen. Titriert wird mit N/100 p-Toluolsulfonsäure-Chloroformlösung, Indikator p-Dimethylaminoazobenzol (136).

$$K = \frac{C_{\text{organische Phase}}}{C_{\text{wäßrige Phase}}}$$

6.2. Multiplikative Verteilung der Reaktionsgemische

Für die Verteilungsversuche wurden 100-150 mg des Reduktionsproduktes (als Hydrochloride) in eine Batterie mit 25 Verteilungselementen (nach E.Hecker)(137) verteilt. Es wurden 15 Lösungsmittelsysteme benutzt, die in Tab. 9 aufgeführt sind.

Substanzen 2-3, 13- und 18abc wurden in einer automatischen Batterie (nach F.A.v. Metzsch)(138) verteilt (siehe Tab.8 u. 11).

Der Gehalt der einzelnen Elemente wurde in allen Fällen aminometrisch, wie oben beschrieben, bestimmt. Die K-Werte wurden aus den Kurven nach folgender Gleichung errechnet:

$$G = \frac{y_{n,r}}{y_{n,r-1}} \cdot \frac{r}{n + 1 - r}$$

in der $y_{n,r}$ und $y_{n,r-1}$ die Gewichte der Fraktionen, r die Fraktionsnummer und n die Zahl der insgesamt ausgeführten Verteilungsschritte bedeuten (120d).

6.3. Schmelzpunkte

Bestimmung mit Kofler Schmelzpunkt-Mikroskop der Fa. Reichert/Schweiz. Sämtliche Werte sind unkorrigiert.

6.4. IR-Spektren

Aufgenommen mit Perkin-Elmer-Spektrophotometer Infracord 257 der Fa. Perkin-Elmer, Überlingen und Beckman-Infrared Spectrophotometer IR 8. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Preßlinge vermessen.

6.5. UV-Spektren

Aufgenommen mit Ultraviolett-Visible-Spectrophotometer 137 UV der Fa. Perkin-Elmer. Ein Teil der Spektren wurden von den Farbenfabriken Bayer AG., Elberfeld aufgenommen. Wenn nichts anderes angegeben ist, wurden die Spektren in methanolischen Lösungen vermessen.

6.6. Massenspektren

Aufgenommen mit den Massenspektrometern CH 7 der Fa. Varian und MS 30 der Fa. AEI. Ein Teil der Spektren wurden von den Farbenfabriken Bayer AG., Elberfeld, aufgenommen.

6.7. ^1H NMR-Spektren

Aufgenommen mit Varian T-60 Spectrometer. Ein Teil der Spektren wurden von den Farbenfabriken Bayer AG., Elberfeld, aufgenommen. Verwendet wurden ca. 10%ige Substanz-Lösungen

(Tab. 4,5,6). Alle τ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als innerem Standard. Die Bezeichnungen sind s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, q = Quartett, t = Triplett, J = Kopplungskonstante, m = Multiplett.

6.8. Elementaranalysen

Aufgenommen mit CHN-Analyser, Modell 185 der Fa. Hewlett und Packard. Ein Teil der Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Labors der Fa. Robert Glier, Röthlein und Farbenfabriken Bayer AG., Elberfeld, ausgeführt. Ionogenes Chlorid wurde nach der Methode von Volhard gemessen:

10-20 mg Substanz wurden in 10 ml Wasser-Methanol-Gemisch auf dem Wasserbad gelöst, 1 ml konz. HNO_3 , 10 ml N/100 AgNO_3 -Lösung und 1 ml Nitrobenzol zugegeben und nach Zuzufügen von 0,3 ml 10% $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung und 15 ml dest. Wasser der Überschuß von Ag^+ mit N/100 NH_4SCN -Lösung bis zur ersten stabilen Rotfärbung, die 10-15 Sekunden stehenblieb, titriert.

6.9. ^1H -NMR-Werte

Fließmittelsysteme:

A. n-Butanol/Wasser	95:5 Volumenteile (VT)
B. n-Butanol/Wasser	90:10 VT
C. n-Butanol/Wasser/Eisessig	95:4:1 VT
D. n-Butanol/Wasser/Eisessig	90:9:1 VT
E. n-Butanol/Wasser/Eisessig	60:20:20 VT
F. n-Butanol/Wasser/Eisessig	60:10:30 VT
G. Benzol/Methanol	95:5 VT
H. Benzol/Methanol	90:10 VT
I. Benzol/Methanol	85:15 VT
J. Benzol/Methanol	80:20 VT
K. Benzol/Methanol/Eisessig	95:4:1 VT
L. Benzol/Methanol/Eisessig	90:9:1 VT
M. Benzol/Methanol/Eisessig	85:14:1 VT
N. Benzol/Methanol/Eisessig	90:5:5 VT
O. Benzol/Methanol/Eisessig	85:10:5 VT
P. Benzol/Methanol/Eisessig	60:35:5 VT

Q. Benzol/Äthanol/Eisessig	60:30:10 VT
R. Benzol/Dioxan/Eisessig	90:5:5 VT
S. Benzol/Dioxan/Eisessig	80:15:5 VT
T. Benzol/Dioxan/Eisessig	70:25:5 VT
U. Benzol/Dioxan/Eisessig	60:35:5 VT

Laufstrecke: ca. 8,5 cm.

Trägermaterial: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254, Schichtdicke 0,25 mm (Art.5714) der Fa. E. Merck, Darmstadt.

Detektionsmittel: Jod-Jodkalium-Lösung, UV₂₅₄.

7. Pharmakologische Prüfung der ADA

7.1. Tumorinduktion

Für alle Versuchsserien wurden ca. 50 Tage alte weibliche Sprague-Dawley-Ratten amerikanischer Herkunft aus eigener Zucht verwendet. Für die Induktion von Mammatumoren wurde 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen (139) verwendet. Den Ratten wurde am 50., 53. und 56.Tag nach der Geburt jeweils 2 mg DMBA, gelöst in 0,05 ml Dimethylsulfoxid, in die Schwanzvene gespritzt (140).

7.1.1. Tumorausbeuten

Ausbeuten an tumortragenden Tieren (3 x 2 mg DMBA gelöst in 0,05 ml DMSO)

	1.Serie	2.Serie	3.Serie
Zahl der induzierten Tiere	120	196	177
Überlebende Tiere (Zahl/Prozent)	70/59%	142/72%	165/93%
Tumortragende Tiere	43/36%	50/26%	99/56%
Behandlungsfähige Tumortiere	35/29%	48/25%	95/54%
Behandlungsfähige Tumortiere bez. auf überlebende Tiere	35/50%	48/34%	95/58%

7.2. Tumormessung

Nach der Induktion wurden die Tiere einmal wöchentlich auf neu aufgetretene Tumoren perkutan abgetastet. Die zwischen dem 50. und 120.Tag (141) nach der Induktion erscheinenden Tumoren wurden für die Therapie verwendet, sobald sie eine angenäherte Mindestfläche von 100 mm^2 pro Tier erreicht hatten. Die Tumorfläche, mit einer modifizierten Schublehre gemessen, ergab sich als Produkt aus dem größten und kleinsten Durchmesser eines perkutan tastbaren Tumors (142). Bei den therapiegeeigneten Tieren wurden dreimal wöchentlich Tumorflächenmessung und Tiergewicht bestimmt. Die Tiere wurden zu fünf in Edelstahlkäfigen mit Laufrosten gehalten und erhielten Altromin R als Futter und Trinkwasser ad libitum.

7.2.1. Therapieversuche

Die behandlungsfähigen Tumortiere wurden in Fünfergruppen mit ungefähr gleicher, durchschnittlicher Tumorfläche (ca. 1100 mm^2) eingeteilt. Sie erhielten von allen Substanzen $3 \times 10^{-3} \text{ Mol/kg}$ Körpergewicht in der ersten Versuchswoche im Abstand von 48 Stunden subkutan als wässrige, NaCl 0,9% - oder DMSO-enthaltende 0,5 molare wässrige Suspensionen bzw. Lösungen. Jeder Versuch dauerte 3 Wochen, danach wurden die Tiere getötet.

7.3. Suspensions- bzw. Lösungsmittel

7.3.1. Methylzellulose (MH 2000 Höchst)-Lösung (MC)

Es wurden 50 ml Wasser zum Sieden erhitzt und 0,6 g Methylzellulose (MH 2000 Höchst) und 0,9 g NaCl gelöst. Nach 20 Minuten wurden 50 ml eiskaltes Wasser zugegeben.

7.3.2. Mowiol (N 50-88 Höchst)-Lösung (Mo)

In 100 ml heißem Wasser wurden 5 g Mowiol (N-50-88 Höchst, = Polyvinylalkohol) und 0,9 g NaCl gelöst und abgekühlt.

7.3.3. NaCl-Lösung 0,9% (Sal)

0,9 g NaCl wurden in kochendem Wasser gelöst und nach Abkühlen auf 100 ml verdünnt.

7.3.4. DMSO : Dimethylsulfoxid.

7.4. Bereitung der Suspensionen

Die Substanzen wurden im Porzellanmörser fein verrieben und in Anteilen unter Rühren mit einem Suspensionsmittel (MC, Mo, Sal, DMSO; siehe Tab. 22) versetzt. Die Grobsuspension wurde anschließend 5 Minuten lang unter Eiskühlung mit Ultraschall (Gerät: MSE Ultrasonic Disintegrator Nr. 7100) behandelt. Die Beschallung wurde bei sich allmählich absetzenden Suspensionen vor jeder Tierbehandlung wiederholt.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Reihe neuer N,N'-Dialkyl-1,2-diaryl-äthylen-diamine (ÄDA) - Gruppe A: Aryl = 2,4-, 2,6- und 3,4-Cl₂C₆H₃; Gruppe B: 4-Ph-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄, 4-EtO-C₆H₄, 4-PrO-C₆H₄, 4-BuO-C₆H₄, 3-BzO-C₆H₄, 4-BzO-C₆H₄, 4-Me₂N-C₆H₄ und 4-Et₂N-C₆H₄; Gruppe C: 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 9-Anthracyl und 9-Phenanthryl, beschrieben. Sie werden durch Hydrodimerisierung von Schiff-Basen mit aktiviertem Al oder Benzpinakon erhalten. Die präparative Reindarstellung der diastereomeren ÄDA gelingt in allen Fällen durch fraktionierte Kristallisation. Sie können mit Ausnahme der schwer wasserlöslichen ÄDA auch durch multiplikative Ionenpaarverteilung getrennt werden. Es werden systematische Untersuchungen zum Verteilungsverhalten der diastereomeren ÄDA durchgeführt und es wird der Mechanismus der Diastereomeren-Trennung durch Ionenpaarverteilung diskutiert. Für die sterische Zuordnung der ÄDA werden ¹HNMR-spektroskopische Daten und zusätzlich das Verteilungs- und Kristallisationsverhalten herangezogen.

Bei der Synthese der ÄDA fallen in Gruppe A 1-Alkyl-2,3-di-(2,4-dichlorphenyl)-aziridine, 1d und 2d, und 1-Äthyl-2-(2,6-dichlorphenyl)-4-chlor-indol, 6d; und in Gruppe B 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-stilben, 17d, und 4,4'-[Bis-(dimethylamino)]-benzil, 17e als Nebenprodukte an. Ihre Struktur wird durch ¹HNMR-, IR-, UV- und MS-spektroskopische Untersuchungen aufgeklärt. Als Bildungsmechanismus von cis- und trans-1d und 2d wird eine intramolekulare Alkylierung auf der Stufe der 1a- und 2a- bzw. 1b- und 2b-ÄDA-Dianionen diskutiert.

6d wird bevorzugt aus 6b, das nur in Spuren anfällt, gebildet. Primär entsteht dabei durch intramolekulare nukleophile aromatische Substitution ein Indolinderivat, das durch EtNH_2 -Abspaltung zu 6d aromatisiert.

Die ADA der Gruppen A, B und C und die entsprechenden als Nebenprodukte anfallenden N-Alkyl-arylmethyl-amine (AMA) werden im Zusammenhang mit vorgesehenen Untersuchungen zur Biotransformation chemotherapeutisch interessanter Vertreter aus diesen Stoffklassen einer eingehenden massenspektroskopischen Untersuchung (Aufklärung der Fragmentierungswege durch Bestimmung von Isotopenverhältnis und Identifizierung der korrespondierenden metastabilen Peaks) unterzogen.

Die Prüfung der ADA 4ab, 8-10ab, 12-14ab, 15b, 16ab, 17b und 18-20ab am DMBA-induzierten Mammacarcinom der SD-Ratte ergibt eine Hemmung der Tumorentwicklung durch die ADA 16b, 19a und 20b.

E. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) W.Brandt, Dissertation Universität München, 1969.
- 2) F.Hoffmeister, Arzneimittel-Forsch. 19, 458(1969).
- 3) H.Schönenberger, H.Bernhauer, Arch.Pharm. 303, 804(1970).
- 4) E.Hoffmann, Dissertation Universität München, 1975.
- 5) R.M.MacLeod, J.E.Lehmeyer, Cancer Res. 34, 345(1974).
- 6) C.F.Barfknecht, D.B.Rusterholz, J.A.Parsons, J.Med.Chem. 17, 308(1974).
- 7) F.Basolo, R.K.Murmann, Y.T.Chen, J.Amer.Chem.Soc. 75, 1478(1953).
- 8) H.Schubert, U.Krauss, J.prakt.Chem. 7, 196(1956).
- 9) W.H.Mills, T.H.H.Quibell, J.Chem.Soc. 839(1935).
- 10) G.Grossmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 2298(1889).
- 11) I.Lifschitz, J.G.Bos, Rec.trav.Chim. 59, 173(1940).
- 12) F.R.Japp, J.Moir, J.Chem.Soc. 77, 608(1900).
- 13) O.Fischer, G.Prause, J.prakt.Chem. 185, 125(1908).
- 14) D.H.Hunter, S.K.Sim, J.Amer.Chem.Soc. 91, 6202(1969).
- 15) H.Irving, R.M.Parkins, J.Inorg.Nucl.Chem. 27, 270(1965).
- 16) S.Trippett, J.Chem.Soc. 4407(1957).
- 17) E.Goldschmitt, F.Vögtle, Chem.Exp.Didakt. 0, 17(1974).
- 18) F.R.Japp, S.C.Hooker, Ber.dtsch.chem.Ges. 17, 2402(1884).
- 19) F.Vögtle, E.Goldschmitt, Chem.Ind. 1072(1973).
- 20) F.Vögtle, E.Goldschmitt, Nachr.Chem.Techn. 21, 282(1973).
- 21) F.Vögtle, E.Goldschmitt, Angew.Chem. 85, 824(1973).
- 22) F.Vögtle, E.Goldschmitt, Angew.Chem. 86, 520(1974).
- 23) H.A.Staab, F.Vögtle, Chem.Ber. 98, 2681(1965).
- 24) W.Stühmer, G.Messwarb, Arch.Pharm. 286, 221(1953).
- 25) H.A.Staab, F.Vögtle, Chem.Ber. 98, 2701(1965).
- 26) A.Dornow, K.J.Fust, H.D.Jordan, Chem.Ber. 90, 2124(1957).
- 27) H.Biltz, P.Krebs, Ann.Chimie 391, 191(1912).
- 28) A.P.Terent'ev, N.I.Gusar, Zh.Obshch.Khim. 35, 125(1965).
- 29) A.P.Terent'ev, N.I.Gusar, Zh.Obshch.Khim. 35, 129(1965).
- 30) C.F.Winans, H.Adkins, J.Amer.Chem.Soc. 55, 2051(1933).
- 31) A.Skita, F.Keil, Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 1142(1929).
- 32) A.Skita, F.Keil, E.Paesler, Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 858(1933).
- 33) T.Takahashi, J.Chem.Soc.Japan, Pure Chem.Sect. 73, 805(1952).
- 34) H.Biltz, Liebigs Ann.Chem. 391, 169(1912).

- 35) A.Weissberger, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 1095(1931).
- 36) J.N.Stefanovsky, B.J.Kurtev, Monatsh. 95, 603(1964).
- 37) J.B.Niederl, M.K.Dexter, J.Amer.Chem.Soc.70, 3071(1948).
- 38) T.Takahashi, J.Chem.Soc.Japan, Pure Chem.Sect.73, 805(1952).
- 39) W.Schneider, J.Hoyer in Methodicum Chemicum, Band 6,
S.467-9, Friedhelm Korte (Ed.), Georg Thieme Verlag
Stuttgart, Academic Press, New York, San Francisco,
London, 1974.
- 40) W.Ehrenstein in Methodicum Chemicum, Band 6, S.493,
Friedhelm Korte (Ed.), Georg Thieme Verlag Stuttgart,
Academic Press, New York, San Francisco, London, 1974.
- 41) P.Beak, C.R.Payet, J.Org.Chem. 35, 3281(1970).
- 42) R.L.Huang, J.Chem.Soc. 1816(1959).
- 43) L.Horner, D.H.Skaletz, Tetrahedron Lett. 1103(1970).
- 44) L.Holleck, B.Kastening, Z.Elektrochem. 60, 127(1956).
- 45) A.J.Fry, R.G.Reed, J.Amer.Chem.Soc. 91, 6448(1969).
- 46) C.P.Andrieux, J.M.Save'ant, Bull.Soc.Chim.France, 4671(1968).
- 47) C.P.Andrieux, J.M.Save'ant, J.Electroanal.Chem. 28, 223 u.
448(1970).
- 48) M.D.Rausch, W.E.McEven, J.Kleinberg, Chem.Rev.57, 417(1957).
- 49) J.J.Eisch, D.D.Kaska, C.J.Peterson, J.Org.Chem. 31, 453(1966).
- 50) F.Beck, Elektroorganische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim,
Bergstr., 1974: a) S.37, b) S.7, c) S.12, d) S.220,
e) S.25, f) S.38.
- 51) J.Nosek, Collect.Czech.Chem.Comm. 32, 2025(1967).
- 52) H.Schönenberger, unveröffentlicht.
- 53) M.Szwarc, Accounts Chem.Res. 5, 169(1972).
- 54) V.Kalyanaraman, M.V.George, J.Organometal.Chem.
47, 225(1973).
- 55) J.G.Smith, C.D.Veach, Can.J.Chem. 44, 2245(1966).
- 56) J.G.Smith, R.A.Turle, J.Org.Chem. 37, 126(1972).
- 57) J.G.Smith, I.Ho, J.Org.Chem. 38, 2776(1973).
- 58) J.G.Smith, C.D.Veach, Can.J.Chem. 44, 2497(1966).
- 59) J.G.Smith, I.Ho, J.Org.Chem. 37, 653(1972).
- 60) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 803(1969).
- 61) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Tetrahedron Lett.
163(1965).
- 62) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 897(1969).

- 63) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 610(1969).
- 64) H.Thies, H.Schönenberger, K.H.Bauer, Arch.Pharm.
291, 620(1958).
- 65) H.Schönenberger, unveröffentlicht.
- 66) H.Thies, H.Schönenberger, Arch.Pharm. 289, 408(1956).
- 67) H.Thies, H.Schönenberger, Chem.Ber. 89, 1918(1956).
- 68) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 168(1969).
- 69) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 161(1969).
- 70) H.Thies, H.Schönenberger, P.K.Qasba, Arch.Pharm.
302, 30(1969).
- 71) A.Zeller, Dissertation Universität München, 1962.
- 72) D.Stransky, Dissertation Universität München, in
Vorbereitung.
- 73) H.Schönenberger, H.Thies, A.Rappl, Arch.Pharm.
300, 483(1967).
- 74) H.Schönenberger, H.Thies, A.Rappl, Arch.Pharm.
300, 258(1967).
- 75) H.Schönenberger, H.Thies, A.Rappl, Arch.Pharm.
300, 268(1967).
- 76) H.Schönenberger, H.Thies, A.Rappl, Arch.Pharm.
298, 635(1965).
- 77) H.Schönenberger, H.Thies, A.Rappl, Arch.Pharm.
298, 367(1965).
- 78) H.Schönenberger, R.Brinkmann, E.Bamann, Kongr.Pharm.Wiss.
Vortr. Originalmitt. 23.Münster(Westfalen), 321(1963).
- 79) H.Thies, H.Schönenberger, K.H.Bauer, Arch.Pharm.
291, 373(1958).
- 80) A.W.Davidson, F.Jirik, J.Amer.Chem.Soc. 72, 1700(1950).
- 81) J.J.Eisch, R.M.Thompson, J.Org.Chem. 27, 4171(1962).
- 82) A.Padwa, W.Bergmark, D.Pashayan, J.Amer.Chem.Soc.
90, 4458(1968).
- 83) A.Padwa, W.Bergmark, D.Pashayan, J.Amer.Chem.Soc.
91, 2653(1969).
- 84) G.Balogh, D.Schryver, C.Frans, Tetrahedron Lett. 1371(1969).
- 85) H.Thies, H.Schönenberger, K.H.Bauer, Arch.Pharm.
293, 67(1960).

- 86) R.Aumann, E.O.Fischer, Chem.Ber. 101, 954(1968).
- 87) J.A.Connor, E.O.Fischer, J.Chem.Soc. A, 578(1969).
- 88) D.C.Neckers, A.P.Schaap, J.Hardy, J.Amer.Chem.Soc. 88, 1265(1966).
- 89) Y.A.Ustynyuk, E.G.Perevalova, Izv.Akad.NaukSSSR, Ser.Khim. 62(1964).
- 90) J.A.Connor, J.P.Lloyd, J.Chem.Soc. A, 3237(1970).
- 91) G.Smith, G.A.Swan, J.Chem.Soc. 886(1962).
- 92) G.Smith, G.A.Swan, Chem. & Ind.(London), 1221(1961).
- 93) R.Brinkmann, Dissertation Universität München, 1964.
- 94) H.Bernhauer, Dissertation Universität München, 1965.
- 95) H.Schönenberger, Chem.Ber. 91, 862(1958).
- 96) H.Schönenberger, R.Brinkmann, E.Bamann, Arch.Pharm. 296, 762(1963).
- 97) H.Schönenberger, Habilitationsschrift Universität München, 1961.
- 98) R.Schönenberger, C.Sunkel, H.Schönenberger, Arzneimittel-Forsch. 22, 1952(1972).
- 99) A.Rappl, Dissertation Universität München, 1964.
- 100) J.T.Braunholtz, E.A.V.Ebsworth, F.G.Mann, N.Sheppard, J.Chem.Soc. 2780(1958).
- 101) R.D.Hill, G.D.Meakins, J.Chem.Soc. 760(1958).
- 102) St.J.Brois, Trans.N.Y.Acad.Sci. II/3, 931(1969).
- 103) P.K.Qasba, Dissertation Universität München, 1964.
- 104) J.H.Beynon, R.A.Saunders, A.E.Williams, The Mass Spectra of Organic Molecules, 1968: a) S.258, b) S.304, c) S.306, d) S.79, e) S.302, f) S.377-8, g) S.160-175, h) S.259.
- 105) R.Huisgen, H.König, Chem.Ber. 92, 203(1959).
- 106) E.Campaigne, W.M.Budde, Proc.Indiana Acad.Sci. 58, 111(1949).
- 107) W.Tadros, L.Ekladius, A.B.Salka, J.Chem.Soc. 2351(1954).
- 108) S.Scott,Jr., A.C.Robert, Tetrahedron Lett. 1627(1965).
- 109) N.P.Buu-Hoi, G.Saint-Ruf, Bull.Soc.Chim.France, 955(1967).
- 110) H.Güsten, L.Klasinc, V.Kramer, J.Marsel, Org.Mass Spectrom. 8, 323(1974).
- 111) H.W.Thompson, E.E.Vago, M.C.Corfield, S.F.D.Orr, J.Chem.Soc. 214(1950).
- 112) M.Rabinovitz, I.Agranat, E.D.Bergmann, Isr.J.Chem. 7, 795(1969).
- 113) V.A.Izmail'skii, A.Y.Kozhevnikova, E.I.Fedorova, Dokl.Akad. Nauk SSSR 183, 341(1968)(Russ.): CA 70 : 56974h (1969).

- 114) H.Schönenberger, R.Brinkmann, E.Bamann, Arch.Pharm.
297, 51(1964).
- 115) H.Schönenberger, unveröffentlichte Versuche.
- 116) T.Higuchi, A.Michaelis, T.Tan, A.Hurwitz, Anal.Chem.
39, 974(1967).
- 117) T.Higuchi, K.Kato, J.Pharm.Sci. 55, 1080(1966).
- 118) C.Reichardt, Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie,
Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr., 1969.
- 119) A.F.Michaelis, T.Higuchi, J.Pharm.Sci. 58, 201(1969).
- 120) E.Hecker, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag
Chemie, Weinheim, Bergstr., 1955 : a) S.15, b) S.19,
c) S. , d) S.192.
- 121) E.Hecker, Z.Naturforschung, 8b, 77(1953).
- 122) H.Schönenberger, M.Eder, E.Bamann, Z.anal.Chem. 202, 1(1964).
- 123) E.Jantzen, Das fraktionierte Destillieren und das fraktio-
nierte Verteilen als Methoden zur Trennung von Stoff-
gemischen, Dechema-Monographie, Nr. 48, Verlag Chemie,
Berlin, 1932.
- 124) I.Lifschitz, J.G.Bos, K.M.Dijkema, Z.anorg.allgem.Chem.
242, 97(1939).
- 125) I.Lifschitz, J.G.Bos, Rectrav.Chim. 59, 407(1940).
- 126) H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams, "Interpretation
of Mass Spectra of Organic Compounds", Holden-Day Inc.,
San Francisco, Calif., 1964, S.63.
- 127) R.M.Silverstein, G.C.Bassler, Spectrometric Identification
of Organic Compounds, 2nd.Ed., John Wiley & Sons, Inc.,
New York, London, Sydney, 1967 : a) S.13 u. 25, b) S.17-9,
c) S.42, d) S.22.
- 128) J.B.Chattopadhyaya, A.V.R.Rao, Org. Mass Spectrom. 9,
649(1974).
- 129) G.Kranzfelder, Dissertation Universität München, in
Vorbereitung.
- 130) St.v.Kostanecki, M.Schneider, Ber.dtsch.chem.Ges. 29,
1891(1896).
- 131) R.Stoermer, H.Wodarg, Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 2323(1928).
- 132) K.Borah, Dissertation Universität München, 1961.
- 133) C.J.Pouchert, The Aldrich Library of Infrared Spectra,
Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A., 1970 : a) S.829.
Spectra No. C8980-3, b) S.663, Spectra No. A9000-4.

- 134) C.Tüzün, M.Ogliaruso, E.I.Becker, B.C.McKusick, R.J.Shozda in *Org.Syntheses*, 41, 1(1961); Ed. J.D.Roberts, John Wiley & Sons, Inc., New York, London, 1961.
- 135) Documentation of Molecular Spectroscopy - UV Atlas of Organic Compounds, Vol.I, Spectrum No. B8/10; Butterworths, London & Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr., 1966.
- 136) R.Dietzel, W.Paul, *Arch.Pharm.* 273, 507(1935).
- 137) E.Hecker, *Chemie-Ing.-Techn.* 25, 505(1953).
- 138) F.A.v.Metzsch, *Chemie-Ing.-Techn.* 25, 66(1953).
- 139) C.B.Guggins, F.Brillantes, *Nature (London)* 189, 204(1961).
- 140) A.Somogyi, K.Kovacs, *Cancer Res.* 30, 1958(1970).
- 141) M.N.Teller, C.C.Stock, G.Stohr, P.C.Merker, R.J.Kaufman, G.C.Escher, M.Bowie, *Cancer Res.* 26, I, 245(1966).
- 142) M.Mückter, E.More, *Arzneimittel-Forsch.* 16, 129(1966).

LEBENS LAUF

Ashok Kumar Taneja geboren am 6.11.1937 in Wazirabad, Sialkot, Punjab, Indien, als Sohn des **Bahnbeamten** Shivrath Rai Taneja und seiner Ehefrau Rooprani geborene Juneja

Seit 1969 verheiratet mit Dr.Veena Taneja, Ph.D. (Biochem.) geb. Josan, zwei Kinder

Schulbildung 1943-45, Sanatan Dharm High School, Krishna Nagar, Lahore, Punjab, Indien. 1945-47, Primary School, Bhopalwala, Tehsil Daska, Dist.Sialkot, Punjab, Indien. 1947-55, K.V.P.Inter College, Allahabad, Uttar Pradesh, Indien

Schulabschluß-examen 1953, High School, Board of High School & Intermediate Education, Uttar Pradesh, Allahabad
1955, Inter.Science des obengenannten Board

Studium der Pharmazie 1956-60, Banaras Hindu University, Varanasi-221005 Uttar Pradesh, Indien

Universitäts-examen 1959, Bachelor of Pharmacy (B.Pharm.)
1960, Master of Pharmacy (M.Pharm.)

Industrie-tätigkeit Feb.1961-Mai 1961 als "Analyst" in der Fa. Therapeutics Chemical Research Corporation, Byculla, Bombay, Indien
Juni 1961-Aug.1962 als "Manufacturing Chemist" in der Fa. Fairdeal Corporation, Jogeshwari, Bombay

Universitäts-tätigkeit 1962-65, Research Fellow of the Indian Institute of Science, Bangalore-12, Karnatak, Indien
1965-69, Lecturer in Pharm.Chem., Department of Pharmaceutics, B.H.U., Varanasi-221005
1969-72, Wiss.Mitarbeiter der Deutschen Forschungsgemeinschaft
1973-75, Wiss.Mitarbeiter der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, mbH., 8042 Neuherberg bei München

Promotion Seit September 1969 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H.Schönenberger

